

Aus der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin

Akademischer Vertreter Prof. Dr. med. Weiler

im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**EINFLUSS AKUTEN POSTOPERATIVEN SCHMERZES AUF
KATECHOLAMIN-PLASMASPIEGEL, HÄMODYNAMISCHE
PARAMETER UND AUTONOME KARDIALE KONTROLLE**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

MAREN REIMER
aus Lübeck

Kiel (2020)

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Thomas Ledowski

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Jan-Hendrik Egberts

Tag der mündlichen Prüfung: 09.12.2020

Zum Druck genehmigt,
Kiel, den 07.10.2020

Vorsitzender der Prüfungskommission Prof. Dr. med. Weiler

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	III
1. Einleitung.....	1
1.1 Definition: Akuter Schmerz	1
1.2 Postoperativer Schmerz	1
1.3 Akute Schmerzreaktion	2
1.4 Langzeitfolgen postoperativer Schmerzen.....	3
1.5 Quantifizierung akuter postoperativer Schmerzen	4
1.6 Versuche eines objektiven Monitorings von Schmerzen	4
1.7 Zielsetzung.....	5
2. Material und Methoden	5
2.1 Gegenstand der Untersuchung	5
2.2 Patientenkollektiv, Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien.....	6
2.3 Studienprotokoll	6
2.4 Schmerzquantifizierungen	9
2.5 Analysen der Herzfrequenzvariabilität	9
• Analyse im Zeitbereich	10
• Analyse im Frequenzbereich	11
2.6 Analysen der Katecholamin - Plasmaspiegel.....	13
2.7 Statistische Analysen	14
3. Ergebnisse.....	14
3.1 Deskriptive Statistik	14
3.2 Korrelationen.....	16
3.3 Unterschiede zwischen den verschiedenen Schmerzkategorien	17
3.4 Unterschiede zwischen Aufnahme und Entlassung aus dem Aufwachraum	18
3.5 Receiver Operating Characteristic (ROC).....	20
4. Diskussion.....	22
4.1 Schmerzbedingte Stressantwort.....	22
4.2 Chirurgisch bedingte Stressantwort.....	23

4.3	Kardiale Reaktion auf postoperative Schmerzen	23
4.4	Parameter der HRV als Index für Sympathikusaktivierung und akuten Schmerz	24
4.5	Klinische Relevanz der Ergebnisse	25
4.6	Limitierungen.....	26
4.7	Schlussfolgerungen.....	27
5.	Publikation.....	28
6.	Zusammenfassung	28
7.	Literaturverzeichnis.....	30
8.	Anhang.....	34

Abkürzungsverzeichnis

AF	Atemfrequenz
AUC	Fläche unter der Kurve (engl.: Area under the Curve) in einer ROC
EKG	Elektrokardiogramm
HF	Hoch-Frequenz (engl.: High-Frequency) Band der HRV Spektralanalyse
HR	Herzfrequenz
HRV	Herzfrequenzvariabilität (engl.: Heart Rate Variability)
LF	Niedriges-Frequenz (engl.: Low-Frequency) Band der HRV Spektralanalyse
LF/HF	Quotient aus LF und HF Band der HRV Spektralanalyse
MAD	Mittlerer arterieller Blutdruck
NSAIDs	Nicht steroidale Antirheumatika (engl.: non-steroidal anti-inflammatory drug)
NRS	Numeric Rating Scale
ROC	Receiver Operating Characteristic
UsEN	Ultra-Kurze (engl.: Ultra-Short) Entropie der HRV Spektralanalyse
VAS	Visuelle Analog Skala

1. Einleitung

1.1 Definition: Akuter Schmerz

Die Weltschmerzorganisation International Association for the Study of Pain (IASP) definiert Schmerz als "ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller und potenzieller Gewebeschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird" (IASP, Merksey, & Bogduk, 1994).

Schmerz besteht also sowohl aus der somatischen Detektion noxischer Reize durch nozizeptive Nervenendigungen und der folgenden Signalverarbeitung (IASP et al., 1994), als auch aus der subjektiven Verarbeitung dieser Empfindung. Dieser Vorgang ist beeinflusst durch psychologische Faktoren, dem kulturellen Hintergrund, der Situation (Katz & Melzack, 1999) und vorangegangenen Schmerzerlebnissen (Leone et al., 2006).

1.2 Postoperativer Schmerz

Postoperative Schmerzen sind akute Schmerzen, welche durch eine Aktivierung von Nozizeptoren durch intensive mechanische, chemische oder thermische Stimuli entstehen und durch eine lokale Entzündungsreaktion aufrecht gehalten werden. In Fällen einer intraoperativen Nervenverletzung, können Deafferenzierungsschmerzen und neuropathische Schmerzen ausgelöst werden (Kehlet, Jensen, & Woolf, 2006).

Postoperative Schmerzen stellen nicht nur ein äußerst unangenehmes Erlebnis für den Patienten dar. Es ist zudem belegt, dass sie nach einem operativen Eingriff zu einem schlechteren Outcome (Apfelbaum, Chen, Mehta, & Gan, 2003) führen können, welches unter anderem durch eine Immobilität und Schonhaltung begründet ist. So ist der Patient beispielsweise in seiner Beweglichkeit, beim Husten oder Atmen eingeschränkt, was wiederum zu Komplikationen wie einer Pneumonie und in der Folge zu einem verlängerten Krankenhausaufenthalt führen kann (Shea, Brooks, Dayhoff, & Keck, 2002). Darüber hinaus lösen Schmerzen endokrine, metabole und katabole Reaktionen aus (Rosenberg & Kehlet, 1999). Postoperative Schmerzen sind zudem in 10%-50% mit der Entwicklung von chronischen Schmerzen assoziiert, wobei die Intensität der postoperativen Schmerzen mit der Höhe des Risikos chronische Schmerzen zu entwickeln korreliert (Kehlet et al., 2006).

Trotz der Verfügbarkeit effizienter Schmerztherapeutika ist die Inzidenz von postoperativen Schmerzen überraschend hoch. Studien zur Erfassung der Inzidenz postoperativer Schmerzen belegen, dass in den letzten Dekaden keine Verbesserung in der Schmerztherapie

stattgefunden hat. Dieses zeigt der Vergleich einer im Jahre 1995 durchgeführten (Warfield & Kahn, 1995) und im Jahre 2003 (Apfelbaum et al., 2003) wiederholten Studie (Abbildung 1).

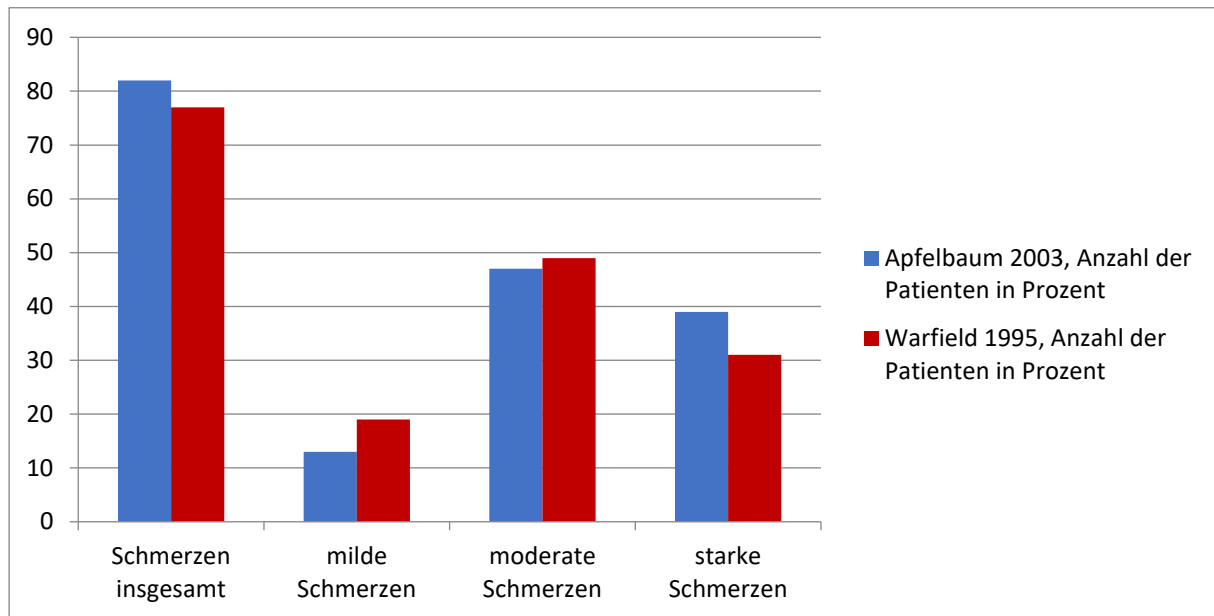


Abbildung 1: Postoperative Schmerzen im Vergleich der Jahre 1995 und 2003

Ergebnis der Studien von Apfelbaum et al. und Warfield et al. mit Angabe der Patienten mit milden, moderaten und starken Schmerzen in Prozent

Letztgenannten Autoren zufolge hat sich die Inzidenz postoperativer Schmerzen vielmehr um 5% erhöht. Laut Apfelbaum et al. erleben 80% der Patienten nach einem chirurgischen Eingriff akute Schmerzen, wovon sich 86% der Patienten in moderaten und starken Schmerzen befinden. Die hohe Inzidenz postoperativer Schmerzen ist in einer unzureichenden Quantifizierung der Schmerzen mitbegründet. Die Erfassung der Schmerzen in einem postoperativen Setting ist häufig durch Störfaktoren wie Übelkeit, Umgebungsgeräusche und eine andauernde Sedierung des Patienten beeinträchtigt, was die Schmerzanamnese erschwert und in einer insuffizienten Schmerztherapie resultieren kann (Apfelbaum et al., 2003).

1.3 Akute Schmerzreaktion

Akute Schmerzen dienen dem Körper als Warnfunktion vor einer potenziellen Gewebeschädigung (Woolf & Walters, 1991). Sie entstehen durch eine Aktivierung nozizeptiver Nervenendigungen in der Haut und anderen Organen. Es resultieren Aktionspotenziale, welche abhängig von absteigenden Kontrollsignalen, die nozizeptiven Regionen des Kortex erreichen. Bei ausreichender Aktivierung entsteht ein kurzer Schmerz

(Baron & Strumpf, 2007). Nozizeptive Afferenzen können im Folgenden eine hypothalamische Aktivierung und eine veränderte Sekretion von Adrenocorticotropin, Prolaktin, Somatotropin aus dem Hypophysenvorderlappen und Vasopressin aus dem Hypophysenhinterlappen bewirken (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse). Über den Hypothalamus wird das sympathische Nervensystem aktiviert, welches zu einer gesteigerten Sekretion der Katecholamine aus dem Nebennierenmark (Sympatho-adrenales System) (Desborough, 2000) führt. Die gesteigerte sympathische Aktivität hat vor allem kardiovaskuläre Effekte, kann aber auch zu einer modifizierten Funktion von Leber, Pankreas und Niere führen (Carr & Goudas, 1999; Desborough, 2000).

1.4 Langzeitfolgen postoperativer Schmerzen

Im Gegensatz zu akuten Schmerzen, haben chronische Schmerzen die Warnfunktion für den Organismus verloren. Die IASP definiert Schmerzen als chronisch, wenn sie länger als 3 bis 6 Monate bestehen (IASP et al., 1994). Abgesehen von dem zeitlichen Kriterium, bedienen sich Fragebögen wie der MPSS (Mainzer Stadienmodell der Schmerzchronifizierung) psychosozialen Aspekten wie dem Medikamenteneinnahmeverhalten und der Anzahl der Krankenhausaufenthalte, Operationen oder Rehmaßnahmen zur Erfassung und Graduierung der Schmerzchronifizierung.

Postoperative Schmerzen können in 10% bis 50% der Patienten zu persistierenden und bei 10% sogar zu starken persistierenden Schmerzen führen (Kehlet et al., 2006). Chronische postoperative Schmerzen entstehen als Folge von peripheren und zentralen Veränderungen durch die Gewebeverletzung. Häufige Ursachen stellen eine lokale fortbestehende Entzündungsreaktion (als Auslöser einer peripheren Sensibilisierung) im Bereich der Wunde oder eine Manifestation neuropathischer Schmerzen durch die Nervenverletzung dar (Kehlet et al., 2006). Durch die persistierende Entzündungsreaktion kommt es zu einer Sensibilisierung des peripheren Nervens, welche wiederum zentrale Sensibilisierungsmechanismen hervorrufen können, wobei die Veränderungen zum „gesunden“ nozizeptiven System gehören. Langfristig können eine Regeneration und Degeneration der Nerven zu veränderten synaptischen Bindungen führen. Diese Veränderungen sind reversibel (Kehlet et al., 2006; Woolf & Salter, 2000). Ein klinisches Beispiel ist die Allodynie, bei welcher eine leichte Berührung zu einer schmerzhaften Empfindung führt (Baron & Strumpf, 2007).

Chronische Schmerzen haben Auswirkungen auf die Lebensweise des Patienten und können zu einem sozialen Rückzug und der Entwicklung von Depressionen und einer verminderten Lebensqualität führen (Harris, Morley, & Barton, 2003). Hinzu kommt, dass schwerwiegende

Langzeitfolgen wie tiefe Beinvenenthrombosen, Lungenembolien, koronare Ischämien, Myokardinfarkte und Pneumonien auftreten können (Apfelbaum et al., 2003). Durch verlängerte Krankenhausaufenthalte und gestiegene Behandlungskosten ergeben sich erhebliche ökonomische Probleme. Es wird zum Beispiel angenommen, dass die Kosten für die lebenslange medizinische Versorgung eines dreißigjährigen Patienten, welcher als Folge einer postoperativen Komplikation unter chronischen Schmerzen leidet, etwa eine Million Dollar betragen (Apfelbaum et al., 2003; Cousins, Power, & Smith, 2000).

1.5 Quantifizierung akuter postoperativer Schmerzen

Zurzeit ist die Medizin bei der Quantifizierung von Schmerzen auf die subjektive Selbsteinschätzung des Patienten anhand von numerischen und visuellen Schmerzskalen angewiesen. In mehreren Studien gut validiert und derzeitiger Goldstandard ist die numerische Analogskala (NRS), bei welcher der Patient seinen Schmerzen eine Zahl zwischen 0 und 10 zuordnen muss; 0 entspricht keinen Schmerzen, 10 einem maximal vorstellbaren Schmerz. Diese Zuordnung bereitet jedoch vielen Patienten Schwierigkeiten, da sie nur die Intensität der Schmerzen unabhängig von verschiedenen Schmerzqualitäten bewerten können und außerdem eine Beurteilung im Vergleich zu dem stärksten vorstellbaren Schmerz subjektiv sehr unterschiedlich ausfällt und durch die persönliche Erfahrung beeinflusst ist. Eine große Anzahl von Patienten kann aufgrund von sprachlichen und kognitiven Defiziten keine Schmerzbewertung durchführen. Postoperativ ist die Verwendung der NRS häufig durch den Narkoseüberhang stark eingeschränkt und eine gute Schmerzqualifizierung in diesen Fällen nicht möglich.

1.6 Versuche eines objektiven Monitorings von Schmerzen

Zur Einschätzung der Schmerzen von Patienten, bei denen eine Schmerzerhebung mit Hilfe einer Schmerzskala aus unterschiedlichen oben genannten Gründen nicht möglich ist, werden im klinischen Alltag oft Parameter wie Herzfrequenz, Blutdruck und Atemfrequenz zur Hilfe gezogen (Lechner, Bradbury, & Bradley, 1998; Solomon, 2001).

Weitere Methoden wurden in den letzten Jahren in klinischen Studien auf ihre Eignung zur Schmerzquantifizierung getestet. Beispiele sind 1. das Skinconductance-Monitoring, welches die sympathisch kontrollierte Schweißdrüsenfüllung an der Handinnenfläche misst, 2. der Surgical Pleth Index, ein Mehrparameterscore, der die pletysmographisch gemessene

Pulswelle in Bezug zum Herzschlagintervall setzt, und 3. die Herzfrequenzvariabilitätsanalyse, als Messung der autonomen kardialen Kontrolle.

All diesen Methoden ist gemeinsam, dass sie eine signifikante schmerzbedingte sympathische Stressreaktion auf postoperative Schmerzen unterstellen. Bis jetzt gelang es jedoch nicht, einen Surrogatparameter für akute Schmerzen zu finden. Bei keinem der untersuchten physiologischen Parameter konnte ein signifikanter Zusammenhang zu postoperativen Schmerzen nachgewiesen werden (Ledowski et al., 2010).

Als Begründung für diese unzufriedenstellenden Ergebnisse wird die Tatsache angeführt, dass mehrere Faktoren gleichzeitig auf den Sympathikus einwirken (Ledowski, Preuss, & Schug, 2009) und damit die Stressreaktion beeinflussen und sie somit nicht spezifisch für Schmerzen ist. Bisher existiert keine klinische Studie an einer ausreichenden Patientenzahl, welche die oft zitierte und allgemein akzeptierte sympathische Stressantwort auf akuten postoperativen Schmerz schlüssig nachweisen konnte.

1.7 Zielsetzung

Ziel dieser Studie war es deshalb, den Einfluss akuter Schmerzen auf die endokrine, hämodynamische und autonome kardiale Stressantwort zu untersuchen. Es wurde angenommen, dass postoperative Schmerzen, wie oben beschrieben, eine akute Schmerzreaktion mit Hormonausschüttung und Sympathikusaktivierung hervorrufen, dessen physiologische Veränderungen gemessen werden können und in Korrelation mit der Stärke des Schmerzes stehen. Im Rahmen dieser Studie wurden die aus einer EKG Ableitung gewonnene Herzfrequenzvariabilität (HRV) und die Katecholamin Plasma-Spiegel zu definierten Zeitpunkten gemessen und bestimmt. Studienziel war es, die Beziehung zwischen der Intensität akuter postoperativer Schmerzen und der hypothetisch daraus resultierenden kardial-autonomen, hämodynamischen und neuro-endokrinen Stressreaktion zu untersuchen.

2. Material und Methoden

2.1 Gegenstand der Untersuchung

Akuter postoperativer Schmerz wurde im Aufwachraum mittels der NRS wiederholt quantifiziert, wobei 0 keinen Schmerzen und 10 dem maximal vorstellbaren Schmerz entsprach. Parallel wurden der mittlere arterielle Blutdruck (MAD), die Herzfrequenz (HR), die Atemfrequenz (AF) sowie die frequenzabhängigen Parameter der Herzfrequenzanalyse

(HRV): Low Frequency oder LF-Band (LF), High Frequency oder HF-Band (HF), Ultra short Entropy (UsEN) und der Quotient auf LF- und HF-Band (LF/HF) gemessen. Des Weiteren erfolgte zu verschiedenen Zeitpunkten eine Bestimmung der Katecholamin-Plasmaspiegel (Adrenalin und Noradrenalin) aus venösen Blutproben.

2.2 Patientenkollektiv, Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien

Nach Genehmigung durch die Ethikkommission und Erhalt der schriftlichen Einverständniserklärungen aller Probanden, wurden 85 erwachsene Patienten, ASA 1-2 (gesunde Patienten und Patienten mit einer leichten Allgemeinerkrankung), nach kleinen elektiven plastisch- oder orthopädisch-chirurgischen Eingriffen in die Studie eingeschlossen. Um Operationen mit einem möglichst ähnlichen Grad der Gewebeerletzung auszuwählen, wurden nur Patienten mit Eingriffen an den Extremitäten unterhalb des Ellenbogens oder des Knies eingeschlossen.

Ausgeschlossen wurden Patienten unter 18 Jahren sowie Patienten, die an Diabetes, koronarer Herzkrankheit, Schlaganfall oder Nierenversagen erkrankt waren. Patienten mit einer Medikamenteneinnahme von Substanzen, welche einen bekannten oder mutmaßlichen Einfluss auf die Katecholamin-Plasmaspiegel, den Blutdruck, die Atemfrequenz und die autonome kardiale Kontrolle hatten, wurden ebenfalls von der Studie ausgeschlossen. Hierzu zählten beispielsweise die Medikamente Clonidin, Ketamin und Medikamentengruppen der Antihypertensiva, Antidepressiva und Anticholinergika.

Die Datenerhebung umfasste den Zeitraum, in dem sich die Patienten im Aufwachraum befanden und interferierte zu keinem Zeitpunkt mit der Behandlung des Patienten. Die Studie konnte jederzeit auf Wunsch des Patienten abgebrochen werden.

2.3 Studienprotokoll

Die Datenerfassung und Probenentnahme erfolgte über den gesamten Aufenthalt des Patienten im Aufwachraum. Abbildung 2 gibt einen Überblick über die Schritte der Datenerhebung und Behandlung des Patienten in Abhängigkeit von der jeweiligen Schmerzbewertung.

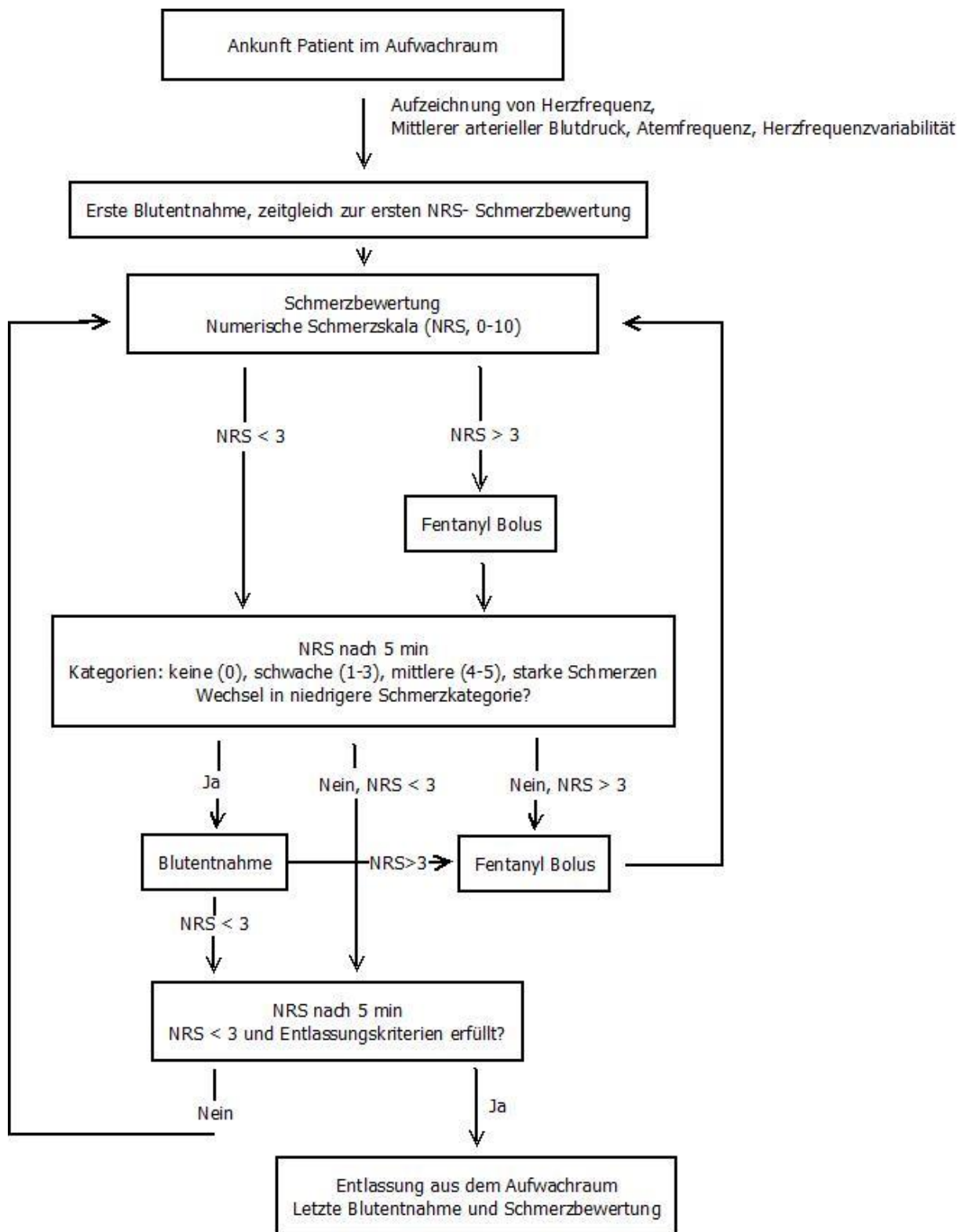


Abbildung 2: Studienprotokoll

Datenerfassung (Herzfrequenz, Atemfrequenz, mittlerer arterieller Blutdruck, Parameter der Herzfrequenzvariabilität, Entnahme der Blutproben zur Bestimmung der Katecholamin-Plasmaspiegel) in Abhängigkeit der NRS Schmerzbewertung von der Ankunft des Patienten im Aufwachraum bis zu der Verlegung aus dem Aufwachraum

Die postoperative Überwachung erfolgte über Standardmonitore (GE S5 Monitor, GE Healthcare, Helsinki, Finnland) im Aufwachraum. Alle Patienten wurden zwischen 10 Uhr und 15 Uhr untersucht und eingeschlossen.

Direkt nach Ankunft des Patienten im Aufwachraum und Wiedererlangen des Bewusstseins, erfolgte die erste Schmerzbewertung. Hierzu wurde er gebeten, seinen Schmerzen eine Zahl zwischen 0 und 10 zuzuordnen. Er wurde außerdem gebeten, jeweils anzugeben, ob er die Schmerzen als ertragbar oder nicht ertragbar bewertete. Parallel erfolgte die erste Blutentnahme zur Bestimmung der Katecholamin- Plasmaspiegel. Eine Schmerztherapie erfolgte gemäß Aufwachraumstandard bei einem NRS > 3.

Für die weitere Analyse wurden die NRS basierten Schmerzbewertungen in vier Gruppen eingeteilt.

Tabelle 1: Gruppeneinteilung basierend auf der NRS- Schmerzbewertung

Keine Schmerzen	Leichte Schmerzen	Moderate Schmerzen	Starke Schmerzen
NRS 0	NRS 1-3	NRS 4-5	NRS 6-10

Ein Schmerzniveau von NRS 0 entsprach keinen Schmerzen, NRS 1-3 leichten Schmerzen, NRS 4-5 moderaten und NRS 6-10 starken Schmerzen. Die Erfassung der Schmerzbewertungen erfolgte alle fünf Minuten. Wechselte der Patient seine Schmerzkategorie, beispielsweise von starken Schmerzen (NRS 6-10) zu moderaten Schmerzen (NRS 4-5), wurde eine weitere Blutprobe entnommen. Zusammen mit den obligatorischen Blutentnahmen bei der Aufnahme und der Verlegung des Patienten, sowie den optionalen Blutentnahmen bei Wechsel der Schmerzkategorien, ergaben sich maximal fünf Blutproben pro Patienten.

Der Überwachungsmonitor wurde mit dem Studienlaptop verbunden und die Daten mit Hilfe des Programms S5 Collect aufgezeichnet. Gemessen wurden der mittlere arterielle Blutdruck, die Atemfrequenz, die Herzfrequenz und die Sauerstoffsättigung des Blutes. Die Blutdruckmessung erfolgte über eine der Körpergröße angepasste Blutdruckmanschette über der A. brachialis nach der Riva Rocci Methode. Den EKG-Ableitungen dienten drei bipolare Brustwandelektroden. Zeitgleich erfolgte mit Hilfe des Programmes MemCalc™ (Tarawa Suwa Trust Tokyo, Japan) die Messung der Parameter der Herzfrequenz-Variabilität.

Parallel fanden venöse Blutentnahmen zur quantitativen Bestimmung der Adrenalin- und Noradrenalin- Plasmakonzentrationen mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) nach Smedes et al. (Smedes, Kraak, & Poppe, 1982) statt. Bei jeder Probenentnahme

wurden 4 ml Blut aus einem während der Narkose vorzugsweise in der Ellenbeuge platzierten peripheren Venenkatheter entnommen und unverzüglich in Eiswasser gelegt. Nach beendeter Datenerfassung wurden die gewonnenen Blutproben zentrifugiert und das Plasma in 2ml Sarstedt Schraubröhrchen abpipettiert. Bis eine HPLC im Medical Centre in Nedlands vorgenommen werden konnte, erfolgte eine Lagerung zur Konservierung der Proben im Gefrierschrank bei -80° Celsius.

2.4 Schmerzquantifizierungen

Die für die Schmerzquantifizierung mit Hilfe von Schmerzskaalen am häufigsten verwendeten Skalen stellen die visuelle Analogskala (VAS) und die verbale Ratingskala (VRS) dar. Beide Skalen verfügen über eine gute Reliabilität und Validität. Unter den verbalen Ratingskaalen findet die numerische Analogskala (NRS) eine häufige Anwendung. Hier wird die Schmerzintensität anhand einer Zahl zwischen 0 und 10 wiedergegeben. Im Vergleich der beiden Skalen weist die VAS eine höhere Sensitivität als die VRS auf. Die VRS führt aber insgesamt zu einer höheren Compliance, weshalb sie für den klinischen Gebrauch als effizienter befunden wird (Briggs & Closs, 1999). Deshalb wurde die NRS im Rahmen dieser Studie für die Quantifizierung der postoperativen Schmerzen verwendet.

2.5 Analysen der Herzfrequenzvariabilität

Bei der Studie wurden Parameter der Herzfrequenzvariabilität der Frequenzanalyse erhoben. Der folgende Abschnitt gibt einen Überblick über die Analyse der Herzfrequenzvariabilität.

Der gesunde Herzrhythmus zeigt eine Variabilität in der Herzfrequenz, gemessen anhand der Abweichung vom Mittelwert der RR-Zacken-Intervalldauer. Eine solche Herzfrequenzvariabilität (HRV) reflektiert die Fähigkeit des Herzens, sich veränderten Umständen anzupassen (Acharya, Kannathal, Ng, Min, & Suri, 2006; Chua, Chandran, Acharya, & Lim, 2008) und beruht auf der autonomen Innervation des Herzens (Saul, Rea, Eckberg, Berger, & Cohen, 1990). Je größer die HRV ist, desto besser ist die Anpassungsfähigkeit des Herzens. Die HRV resultiert also aus einem Zusammenspiel von Parasympathikus und Sympathikus (Chua et al., 2008), welches hauptsächlich auf drei Ebenen reguliert wird: 1. auf zentraler Ebene, 2. durch periphere inhibierende Reflexbögen (negative Feedbackmechanismen), 3. durch periphere exzitatorische Reflexbögen (positive Feedbackmechanismen) (Malliani, Pagani, Lombardi, & Cerutti, 1991).

Durch die Messung der HRV können somit Rückschlüsse über die Funktionalität zentraler und peripherer Steuermechanismen gewonnen werden. Schon seit mehreren Jahren wird die Verwendung der HRV-Messung als Hilfsmittel für die klinische Medizin diskutiert. So soll die HRV-Analyse eine Interpretation und Quantifizierung der kardiovaskulären Variabilität in mehreren Krankheitsstadien ermöglichen (Seely & Macklem, 2004). Mehrere Studien belegen, dass die HRV bei Krankheiten verändert ist und der Grad der Veränderung mit dem Schweregrad der Erkrankung korreliert (Seely & Macklem, 2004). Bei der Überwachung postmyokardialer Patienten sind Veränderungen der HRV mit einer schlechten Prognose (Bonaduce et al., 1994) assoziiert und korrelieren signifikant mit der Mortalität nach einem Myokardinfarkt, wobei die Herzfrequenz hier als prognostischer Parameter überlegen scheint (Abildstrom et al., 2003). Zusammenhänge zwischen einzelnen HRV-Parametern (LFnu (normierte LF Power; nu = normalized units), LF/HF-Quotient) und dem Schweregrad der Krankheit wurden bei Patienten mit Sepsis beobachtet (Barnaby et al., 2002). Es lässt sich somit schlussfolgern, dass eine Anwendung der HRV-Messung für ein Monitoring von Krankheitsverläufen sinnvoll ist (Chua et al., 2008).

Da die HRV aus einem Zusammenspiel von Parasympathikus und Sympathikus resultiert, ist zudem anzunehmen, dass eine HRV-Analyse Rückschlüsse über die Funktionalität des autonomen Nervensystems ermöglicht. In der klinischen Routine wird die Herzfrequenzanalyse unter anderem im Bereich der Neurologie angewandt, um eine kardiale autonome Denervierung bei Patienten mit einer Polyneuropathie oder einem Guillain-Barré-Syndrom zu erfassen. Mehreren Autoren zufolge können mit Hilfe der HRV-Analyse Veränderungen in der sympathovagalen Balance erkannt werden (Montano et al., 1994). Der Einfluss des Sympathikus, des Parasympathikus und des Renin-Angiotensin-Systems auf die HRV wurde erstmals 1981 von Akselrod et al. an Hunden demonstriert (Akselrod et al., 1981).

Es lassen sich Analysen im Zeitbereich und im Frequenzbereich durchführen.

- **Analyse im Zeitbereich**

Als Grundlage für diese Analyse dient die Intervalldauer zwischen zwei RR-Zacken. Für die HRV-Analyse wird das Streuungsmaß um den Mittelwert der Intervalldauer, beziehungsweise seiner Differenz innerhalb eines definierten zeitlichen Bereiches der Gesamtableitung oder innerhalb der gesamten Ableitung, verwendet (SDNN; standard deviation of the NN Intervall). Des Weiteren lässt sich anhand der RR- Intervalldauer die Spannweite (SW) der RR- Intervalle bestimmen, welche sich als Differenz zwischen Minimum und Maximum der Intervalldauer darstellt. Je größer die Spannweite ist, desto größer ist die Variabilität. Weitere Parameter gehen aus den Abweichungen vorgegebener Intervalldifferenzen hervor. Beispielsweise

werden der absolute Anteil einer definierten Differenz von > 50 ms (pNN50; proportion of **NN** intervals differing more than **50** ms) und der Anteil relativer Abweichungen von 6,25% (pNN6, 25) zwischen den RR-Intervallen bestimmt (HRV-Manual; Energy-Lab technologies GmbH).

- Analyse im Frequenzbereich

Die im Rahmen unserer Studie gemessenen Parameter Low Frequency (LF), High Frequency (HF), der Quotient aus Low Frequency und High Frequency Power (LF/HF) sowie die Ultra short Entropy (UsEn) stellen Parameter der Frequenzanalyse dar (Tabelle 2).

Tabelle 2: Parameter der Frequenzanalyse

Parameter der HRV	Definition	Klinische Relevanz
Total Power (TP)	0,04Hz – 0,4Hz <0,4Hz(Xhyheri, Manfrini, Mazzolini, Pizzi, & Bugiardini, 2012)	Parameter für die allgemeine Variabilität der HRV; Sympathische /Parasympathische Balance (Chua et al., 2008)
High Frequency (HF)	0,15Hz – 0,4Hz (Reyes del Paso, Langewitz, Mulder, van Roon, & Duschek, 2013; Xhyheri et al., 2012) 0,15Hz – 0,5Hz (Chua et al., 2008)	Hauptsächlich parasympathisch beeinflusster Parameter (Chua et al., 2008)
Low Frequency (LF)	0,04Hz – 0,15Hz (Chua et al., 2008; Reyes del Paso et al., 2013; Xhyheri et al., 2012) 0,04 Hz – 0,25 Hz (HRV- Manual- Energy – Lab Technologies GmbH)	Hauptsächlich sympathisch beeinflusster Parameter (Malliani et al., 1991) Sowohl sympathisch als auch parasympathisch beeinflusster Parameter (Chua et al., 2008) Spiegelt nicht den Sympathikus, sondern seine Modulationsfähigkeit durch den Baroreflex wider (Goldstein, Benthó, Park, & Sharabi, 2011)
Quotient aus Low Frequency und High Frequency (LF/HF)	LF: HF	Die Zunahme kann auf einen zunehmenden Einfluss des Sympathikus in der autonomen kardialen Kontrolle hindeuten.
Ultra short Entropy (UsEn)	0%– 100% 0% entspricht keinem Zufall 100% entspricht dem maximalen Zufall	Die Abnahme ist in Verbindung mit einer Pathologie beschrieben (noch ungenügend validiert).

Der Ansatz der Frequenzanalyse beruht auf der Annahme, dass physiologische Daten, welche wie die HRV in einer Serie über die Zeit aufgezeichnet werden, aus mehreren rhythmischen Schwingungen mit unterschiedlichen Einzelfrequenzen bestehen. Eine Schwingung stellt

beispielsweise die atmungsabhängige Variation der Herzfrequenz dar (Respiratorische Arrhythmie). Die Umwandlung der zeitabhängigen Daten der HRV gelingt mit Hilfe der Fourier-Transformation, einer Spektralanalyse, welche eine Verteilung in einzelne Frequenzen darstellt (Seely & Macklem, 2004). Hieraus ergeben sich unter anderem die in der Tabelle 2 dargestellten Parameter. In dieser Studie wurde der Frequenzbereich für das LF-Band auf 0,04-0,15 Hz, der Frequenzbereich für das HF-Band auf 0,15Hz-0,4Hz festgelegt.

Die normale Variabilität der Herzfrequenz beruht auf der autonomen Innervation des Herzens (Saul et al., 1990). Eine gesteigerte sympathische Aktivität oder eine verminderte parasympathische Aktivität führen zu einer Akzeleration des Herzens. Eine niedrige Sympathikusaktivität und eine hohe Parasympathikusaktivität führen hingegen zu einer Verlangsamung der Herzaktion (Chua et al., 2008). Im Gegensatz zu den Parametern der Zeitanalyse, ermöglichen die Parameter der Frequenzanalyse eine Diskriminierung zwischen parasympathischen und sympathischen Anteilen der HRV (Acharya et al., 2006). Diese Evaluation des autonomen Nervensystems beruht auf drei wesentlichen Annahmen, welche von der Gruppe um Massimo Pagani zusammengefasst wurden: 1. Das HF- Band spiegelt den Einfluss der Respiration auf die Herzaktion wider und kann als Index für vagale, also parasympathische Aktivität gesehen werden; 2. das LF-Band ist ein Marker der sympathischen Aktivität, 3. der Quotient aus LF und HF ist ein Parameter für die sympathovagale Balance (Malliani et al., 1991).

Während sich zu dem HF-Band in der Literatur übereinstimmende Auslegungen finden, wird die Interpretation des LF-Bandes kontrovers diskutiert. Chua et al. sehen das LF-Band vor allem durch den Baroreflex beeinflusst, welcher sowohl über das sympathische als auch über das vagale System vermittelt wird (Chua et al., 2008). Goldstein et al. nehmen an, dass mit Hilfe der HRV, insbesondere des LF-Bandes, viel mehr eine Modulationsfähigkeit des autonomen Nervensystems gemessen werden kann als der direkte Sympathikotonus. Sie betonen den Unterschied zwischen Tonus und Modulationsfähigkeit des autonomen Nervensystems. Laut Goldstein et al. spiegelt das LF-Band diese Modulationsfähigkeit anhand des Baroreflexes wider (Goldstein et al., 2011). Gegenwärtig vertreten einige Autoren die Meinung, dass die HRV und besonders das LF-Band vorwiegend durch den Parasympathikus beeinflusst sind (Reyes del Paso et al., 2013). Eine Reihe von Versuchen zeigte, dass eine vagale Blockade die HRV um über 90 % reduziert, während eine sympathische Blockade ohne signifikante Effekte bleibt (Pomeranz et al., 1985; Taylor, Carr, Myers, & Eckberg, 1998). Auf die Ergebnisse weiterer Studien und die Verwendung der HRV als Indikator für sympathische Aktivität wird in der Diskussion vertiefend eingegangen.

2.6 Analysen der Katecholamin-Plasmaspiegel

Katecholamine sind eine Gruppe von Substanzen, die aus den aromatischen Aminosäuren L-Phenylamin (L-3,4-Dihydroxyphenylalanin) gebildet werden und im menschlichen Körper eine Funktion als Hormone und Neurotransmitter haben.

Eine Verwendung der Katecholamin-Plasmaspiegel-Konzentrationen, vor allem der Noradrenalin-Konzentrationen, als Indikator für sympathische Aktivität ist in der Literatur beschrieben (Goldstein, 1981; Hjemdahl, 1993).

Die Bestimmung der Katecholamin-Plasmaspiegel im Rahmen der Studie erfolgte mit Hilfe einer Flüssig-Flüssig-Extraktion in Verbindung mit einer Hochleistungsflüssigkeits-Chromatographie und einer elektrochemischen Detektion. Das verwendete Extraktionsverfahren für Katecholamine beruht auf der erstmals von Smedes F. 1982 beschriebenen Flüssigkeitsextraktion für eine selektive und quantitative Isolation von Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin aus Plasma und Urin (Smedes et al., 1982). Die Flüssigkeitsextraktion basiert auf einer Komplexbildung zwischen der Diphenylborsäure und der Diol-Gruppe der Katecholamine im alkalischen Milieu und einer Ionenpaarbildung (Smedes et al., 1982). Nach der Extraktionsphase wurde eine HPLC mit einer elektrochemischen Detektion auf einem BAS LC4C Detektor (BioAnalytical Systems, Lafayette, USA) durchgeführt.

Nach dem modifizierten Verfahren von Smedes et al. wurden zu einer Standardlösung und dem Patientenplasma Diphenylborsäure-2-Aminoethylester (200µl) und Tetraoctylammoniumbromid (800µl) (TOAB) hinzugefügt und für 15s bei 12500rpm zentrifugiert, um die Phasen voneinander zu trennen. Die oberste organische Phase wurde abpipettiert, in ein Eppendorf-Schraubröhrchen mit 100µl 0,16M Essigsäure und 400µl 1-Oktanol gegeben und ein weiteres Mal bei 12500 rpm zentrifugiert. Nach Aspiration und Verwerfen der obersten organischen Phase wurde die verbleibende Phase bis zu der HPLC- Analyse auf Eis gelagert.

Der verwendete Hochleistungsflüssigkeitschromatograph bestand aus einer Kolbenpumpe (ETPKortek K25 D, Sydney, Australien) mit einer Durchflussgeschwindigkeit von 0,5 ml/min. 50µl der Probenflüssigkeit wurden mithilfe eines AS2000 liquid Autos Amplers injiziert. Die Detektion erfolgte über einen amperometrischen elektrochemischen Detektor (NjorgeMkII, Kapoor).

Grenzen für die Detektion waren 0,2 pgml⁻¹ für Noradrenalin und 0,1pgml⁻¹ für Adrenalin. Normwerte für Noradrenalin mit der verwendeten Technik waren 200 pgml⁻¹ -600 pgml⁻¹ und für Adrenalin 10 pgml⁻¹ -50 pgml⁻¹.

2.7 Statistische Analysen

Zur Fallzahlabeschätzung wurde eine Korrelation zwischen den NRS-Schmerzbewertungen und Noradrenalin- und Adrenalin-Plasmaspiegeln von 0.3 (Spearman's rho) als minimal klinisch sinnvoll angenommen. Hieraus ergab sich bei einer Power von 80% und einem Fehler 1. Ordnung von 5% eine Zahl von 85 zu inkludierenden Patienten.

Jeder Parameter wurde mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Testes auf eine Normalverteilung der Werte überprüft. Korrelationen zweier Parameter (Spearman- Korrelationskoeffizient) und Unterschiede zweier Mittelwerte wurde dann bei normalverteilten Parametern mit Hilfe des T-Testes und bei nicht normalverteilten Parametern mit Hilfe des Wilcoxon-Testes auf Signifikanz überprüft. Um eine unterschiedliche Anzahl ausgewerteter Blutproben pro Patient zu gewichten, wurde das gemischte lineare Modell nach Bonferroni verwendet. Receiver-Operating-Kurven wurden bezüglich der Eignung einiger Parameter als diagnostischer Test für starke Schmerzen ausgewertet.

Zur statistischen Analyse diente das Programm SPSS (Version 17, SPSS Inc., Chicago, IL).

3. Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

Ausgewertet wurden 239 Schmerzbeurteilungen von 85 Patienten (72 männlich, 13 weiblich) im Alter von 31(\pm 11) Jahren mit kleinen plastischen (n=42) und orthopädischen (n=43) Eingriffen. Ein Patient wurde aufgrund von technischen Problemen bei der Datenerhebung im Aufwachraum von der Studie ausgeschlossen. Die mittlere Operationszeit lag bei 75 (\pm 32) min, die mittlere Aufenthaltsdauer im Aufwachraum bei 51(\pm 25) min. Die Tabelle 3 gibt einen Überblick über weitere deskriptive Daten.

Tabelle 3: Deskriptive Statistik

	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard-abweichung
Alter	18	59	31, 33	10, 89
Gewicht [kg]	44	150	81, 25	16, 45
Größe [cm]	155	193	176, 49	7, 50
Körpertemperatur [C]	35	37, 9	36, 29	0, 47
Operationszeit [min]	20	167	75, 09	31, 55
Zeit im Aufwachraum [min]	15	130	50, 87	24, 67
Zeit erste Schmerzbeurteilung [min]	1	60	10, 48	7, 22

Über die gesamte Zeit im Aufwachraum erfolgten 239 Schmerzbewertungen mit Hilfe der NRS Schmerzskala. Eine erste Schmerzbeurteilung des Patienten erfolgte durchschnittlich nach 10(\pm 7) min nach Ankunft der Patienten im Aufwachraum. Jeder Patient wurde bei der Aufnahme und bei der Entlassung aus dem Aufwachraum zu seinen Schmerzen befragt, folglich lagen bei der Aufnahme und bei der Entlassung jeweils 84 Schmerzbeurteilungen vor. Insgesamt befanden sich 60% der erhaltenen Schmerzbeurteilungen im Schmerzbereich von keinen und leichten Schmerzen (NRS 0-4). Es wurde fünfunddreissig Mal angegeben, dass keine Schmerzen vorlagen, 107 Schmerzbewertungen ergaben leichte Schmerzen (NRS 1-3), 65 Schmerzbeurteilungen lagen im moderaten (NRS 4-5) und 32 im starken (NRS 6-10) Schmerzbereich.

Die durchschnittliche Schmerzbewertung lag bei der Aufnahme bei einem NRS von 4,16 und bei der Entlassung bei einem NRS von 2,36 ($p < 0,05$). Bei 53 Patienten zeigte sich während des Aufenthalts im Aufwachraum eine Abnahme der NRS-Schmerzbewertung. Keine Verbesserung der Schmerzen gaben 21 Patienten an, von denen jedoch 11 Patienten keine Schmerzen hatten, sich lediglich 2 Patienten in moderaten und ein Patient in starken Schmerzen befanden. 9 Patienten zeigten über den Verlauf einen Anstieg der NRS-Schmerzbewertungen um durchschnittlich 1,6 Punkte, welche jedoch, bis auf einen Patienten, in der Schmerzkategorie der leichten Schmerzen (NRS 1-3) blieben. Ein Patient berichtete über einen Schmerzanstieg von NRS 0 auf NRS 5, bewertete diese Schmerzen jedoch als ertragbar und wurde aus dem Aufwachraum entlassen. Die Tabelle 4 gibt einen Überblick über die Häufigkeiten der NRS- Schmerzbewertungen.

Tabelle 4: Absolute Häufigkeiten der NRS-Schmerzbewertungen insgesamt, bei der Aufnahme und bei der Verlegung

NRS	Häufigkeiten der NRS Messungen über den gesamten Aufenthalt im Aufwachraum	Häufigkeiten der NRS Messungen bei Aufnahme in den Aufwachraum	Häufigkeiten der NRS Messungen bei Verlegung aus dem Aufwachraum
0	35	17	15
1	17	3	8
2	32	7	17
3	58	7	27
4	23	10	7
5	42	10	10
6	11	11	0
7	5	4	0
8	9	9	0
9	5	4	0
10	2	2	0

Bei der Aufnahme befanden sich noch 60 % der Patienten in moderaten bis starken Schmerzen, bei der Entlassung aus dem Aufwachraum gaben, wie klinisch nach erfolgter Schmerztherapie zu erwarten war, 80% der Patienten keine oder leichte Schmerzen an. Keiner der Patienten befand sich zum Zeitpunkt der Entlassung in starken Schmerzen. Dieses entsprach den Voraussetzungen nach Royal Perth Hospital Aufwachraum Standard für eine Verlegung aus dem Aufwachraum, die eine NRS Schmerzbewertung von maximal 5 voraussetzten.

Tabelle 5: Relative Häufigkeiten der Schmerzbewertungen insgesamt, bei der Aufnahme und bei der Verlegung. Einteilung der NRS in vier Kategorien: Kein: NRS=0, Leicht: NRS=1-3, Moderat: NRS=4-5, Stark: NRS=6-10

Schmerzkategorie	Relative Häufigkeiten		
	Insgesamt	Bei der Aufnahme	Bei der Verlegung
Kein	15 %	20 %	18 %
Leicht	45 %	20 %	62 %
Moderat	27 %	25 %	20 %
Stark	13 %	35 %	0 %

3.2 Korrelationen

Keiner der untersuchten Parameter korrelierte mit den NRS-Bewertungen der postoperativen Schmerzen (Tabelle 6).

Tabelle 6: Spearman Korrelationskoeffizient für die NRS-Schmerzbewertungen und die untersuchten Parameter

Spearman Korrelationskoeffizient rho							
	UsEN	LF/HF	HR	MAD	Atemfrequenz	Adrenalin	Noradrenalin
NRS	0.210	-0.057	-0.057	0.159	0.117	0.106	0.147

Signifikante Korrelationen zwischen einzelnen Parametern bestanden zu dem Zeitpunkt der Aufnahme zwischen dem mittleren arteriellen Blutdruck (MAD) und der Herzfrequenz (HF) ($\rho=0,314$; $p<0,01$), dem MAD und Noradrenalin ($\rho=0,391$; $p<0,01$) und dem MAD und Adrenalin ($\rho=0,237$; $p<0,05$).

3.3 Unterschiede zwischen den verschiedenen Schmerzkategorien

Bei Dichotomisierung der Schmerzbewertungen in zwei Gruppen NRS 0-4 versus NRS 5-10, war Noradrenalin (NA) bei stärkeren Schmerzen (NRS 5-10) signifikant höher (1009 (73) pg/ml versus 872 (65) pg/ml; $p < 0.009$) als bei schwächeren Schmerzen. Die Konzentration von Noradrenalin war bei nicht ertragbaren Schmerzen im Mittel höher als bei ertragbaren Schmerzen (1127 (110) pg/ml versus 909 (70) pg/ml; $p < 0,05$). Hervorzuheben ist, dass sich diese Unterschiede nicht für Adrenalin, die Parameter der HRV, den mittleren arteriellen Blutdruck, die Herzfrequenz oder die Atemfrequenz fanden. Bei der Verwendung von Noradrenalin oder Adrenalin (Wert über dem durchschnittlichen Median) als Prädiktor für Schmerzen größer einem NRS von 4, wäre nur in 38% bei Noradrenalin und in 36% bei Adrenalin ein NRS von über 4 korrekt vorhergesagt worden.

Im Vergleich zwischen den einzelnen Schmerzkategorien (keine, leichte, moderate, starke Schmerzen) zeigten sich Unterschiede für die mittlere Noradrenalin Konzentration zwischen starken Schmerzen und keinen Schmerzen und starken Schmerzen und leichten Schmerzen ($p < 0,05$) (Tabelle 7). Der mittlere arterielle Blutdruck zeigte ebenfalls jeweils signifikante Unterschiede zwischen den Schmerzkategorien keine Schmerzen und leichte Schmerzen verglichen mit starken Schmerzen ($p < 0,05$). Weitere gemessene Parameter unterschieden sich nicht zwischen den einzelnen Schmerzkategorien (Tabelle 7).

Tabelle 7: Mittelwerte (Standardfehler) [95%Konfidenzintervall] aller untersuchten Parameter zu Zeitpunkten verschiedener Schmerzintensitäten; * Signifikanter Unterschied zu (NRS 6-10); $P < 0.05$

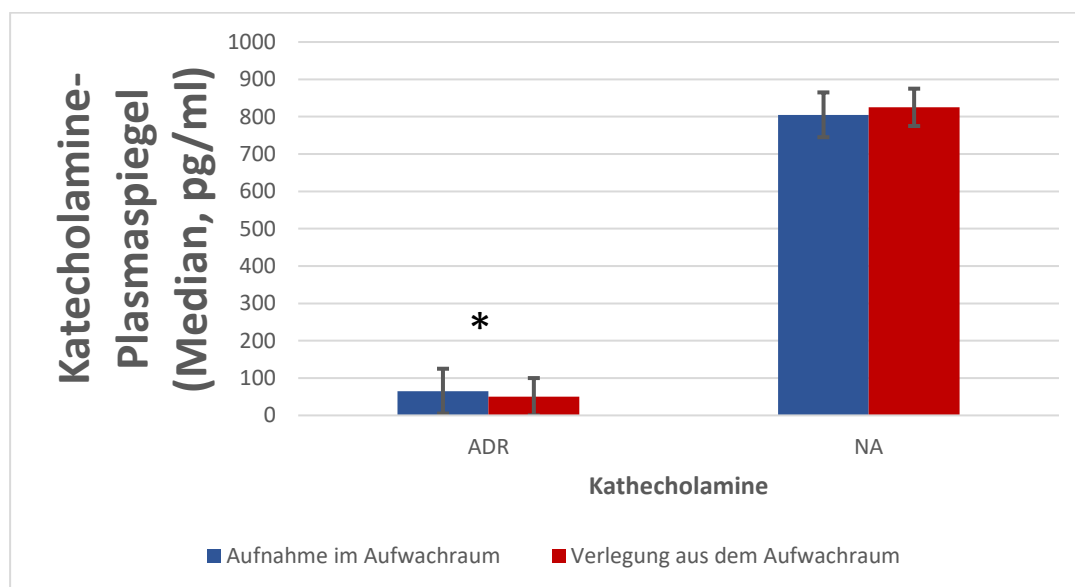
NRS	0	1-3	4-5	6-10
Noradrenalin [pg ml ⁻¹]	743 (101) [545-941]*	909 (69) [773-1046]*	948 (74) [801-1094]	1084 (84) [919-1249]
Adrenalin [pg ml ⁻¹]	193 (102) [0-394]	179 (67) [46-312]	235 (73) [90-380]	188 (85) [21-355]
LF [ms ² Hz ⁻¹]	799 (343) [121-1477]	1393 (199) [1000-1787]	1256 (238) [786-1726]	909 (314) [290-1529]
HF [ms ² Hz ⁻¹]	390 (145) [99-681]	507 (91) [327-687]	499 (103) [296-702]	450 (125) [203-696]
LF/HF	5.8 (1.1) [3.6-8.1]	5.6 (0.7) [4.3-6.9]	5.6 (0.8) [4.0-7.1]	6.3 (1.0) [4.2-8.3]
UsEn	48 (2) [44-52]	51 (1.3) [49-54]	51 (1.5) [48-53]	49 (1.7) [45-52]
MAD [mmHg]	97 (2.0) [93-101]*	98 (1.4) [96-101]*	99 (1.5) [96-102]	102 (1.6) [99-105]
HR [min ⁻¹]	74 (2.8) [69-80]	68 (1.7) [65-72]	70 (1.9) [66-74]	73 (2.3) [69-77]
AF [min ⁻¹]	11 (0.8) [10-13]	11 (0.5) [10-12]	11 (0.6) [10-12]	12 (0.8) [11-14]

Wie im Abschnitt 2.3 beschrieben, wurden nicht nur bei der Aufnahme und der Verlegung aus dem Aufwachraum Blutproben zur Bestimmung von Adrenalin- und Noradrenalin-Plasmaspiegeln bestimmt, sondern auch wenn der Patient eine Schmerzkategorie wechselte. Entsprechend unterschied sich die NRS-Schmerzbewertung zwischen den Kategorien starke und moderate Schmerzen (Median [Interquartilsabstand] NRS-Abnahme 3 [1-3]; $p < 0,001$) und moderate und leichte Schmerzen (Median [Interquartilsabstand] NRS-Abnahme 2 [2-2]; $p < 0,001$). Keiner der erhobenen Parameter konnte diese Abnahme der Schmerzintensität reflektieren.

Zusammenfassend gab es für Noradrenalin signifikante Unterschiede zwischen den Extremen der NRS, sowie für Noradrenalin und dem MAD zwischen einzelnen Schmerzkategorien. Für alle anderen Parameter konnten diese Unterschiede nicht gezeigt werden.

3.4 Unterschiede zwischen der Aufnahme und der Entlassung aus dem Aufwachraum

Bei Betrachtung der einzelnen Parameter über den Verlauf des Aufenthalts von der Aufnahme bis zu der Verlegung nahmen bei einer mittleren Abnahme der Schmerzintensität von einem NRS von 4,12 auf 2,36 die Herzfrequenz (Median -6 [-16 zu +2] %; $p < 0,05$) und die Adrenalin-Plasma Spiegel (Median -25 [0 zu -50] %; $p < 0,05$) ab, während die UsEn (Median +12 [-5 zu +25] %; $p < 0,05$) anstieg. Noradrenalin-Plasma Spiegel, der mittlere arterielle Blutdruck, die Atemfrequenz, sowie alle anderen Parameter der HRV veränderten sich nicht signifikant (Abbildung 3a und b).



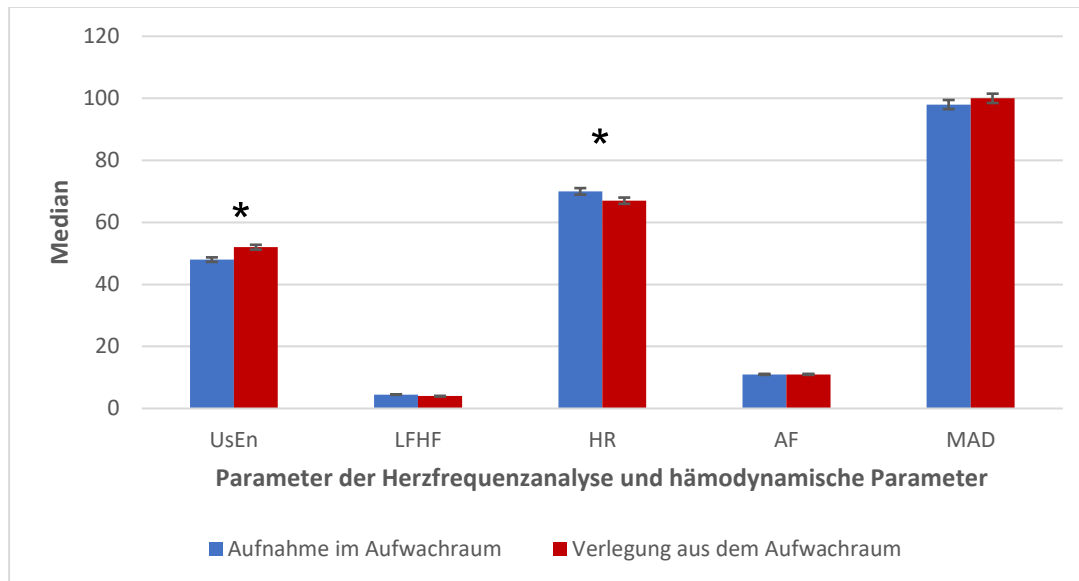


Abbildung 3: Parameter bei der Aufnahme und der Verlegung aus dem Aufwachraum

blau: Median bei der Aufnahme, rot: Median bei der Verlegung. Abbildung 3a: Adrenalin und Noradrenalin, Abbildung 3b: Parameter der Herzfrequenzanalyse UsEn, LFHF. Hämodynamische Parameter Herzfrequenz (HR), Atemfrequenz (AF), mittlerer arterieller Blutdruck (MAD). *signifikanter Unterschied $p \geq 0,5$ zwischen der Aufnahme und der Verlegung aus dem Aufwachraum

Obwohl eine mittlere Abnahme der Schmerzintensität von 4,12 auf 2,36 auf der NRS bestand, gaben 21 Patienten keine Veränderung der Schmerzen und 9 Patienten sogar eine Schmerzzunahme (im Mittel um 1,6 auf der NRS) über die Zeit im Aufwachraum an.

Tabelle 8 gibt einen Überblick über die Richtung der Veränderung (Abnahme, Zunahme oder keine Veränderung) der gemessenen Parameter bei Respondern und Non-Respondern, also Patienten mit und ohne Schmerzabnahme und mit Schmerzzunahme. Nur der Parameter Noradrenalin zeigte, wie zuvor beschrieben, Unterschiede im Sinne einer Konzentrationsabnahme mit Abnahme der Schmerzintensität. Von den Patienten mit Schmerzabnahme boten jedoch auch 27 Patienten eine Zunahme des Noradrenalin Spiegels. Unter Schmerzabnahme zeigten 29 Patienten einen Anstieg der Adrenalinkonzentration, 41 eine Zunahme der Herzfrequenz, 30 eine Zunahme des mittleren arteriellen Blutdrucks und 29 Patienten eine Zunahme des LF/HF Quotienten.

Tabelle 8: Vegetative Parameter und NRS von der Aufnahme bis zu der Verlegung aus dem Aufwachraum; Veränderungen der Herzfrequenz (HR), des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAD), des Verhältnisses von low zu high frequency ratio(LF/HF), von Noradrenalin (NA) und Adrenalin (A) in Vektoren von der Ankunftszeit im Aufwachraum, bis zur Entlassung aus dem Aufwachraum für Patienten mit gleich gebliebener Schmerzintensität, berichteter Schmerzzunahme und Schmerzzunahme

		NRS Bewertungen von der Aufnahme bis zu der Verlegung aus dem Aufwachraum		
Gemessene Parameter		Abnahme NRS (n=53)	NRS unverändert (n=21)	Zunahme NRS (n=9)
HR (n)	↓	10	9	4
	↔	2	2	0
	↑	41	10	5
MAD (n)	↓	16	5	5
	↔	7	5	1
	↑	30	11	3
LF/HF (n)	↓	21	8	5
	↔	0	2	0
	↑	32	11	4
NA (n)	↓	21	8	4
	↔	5	6	0
	↑	27	7	5
A (n)	↓	14	5	2
	↔	10	7	0
	↑	29	9	7

3.5 Receiver Operating Characteristic (ROC)

Um Auskunft über die Eignung der Parameter zur Detektion starker Schmerzen (NRS 6-10) zu gewinnen, wurden Receiver-Operating Kurven erstellt.

Bei ROC- Kurven werden für jeden Schwellenwert die Sensitivität und Spezifität (bzw. 1-Spezifität) berechnet. Bei Darstellung der Schwellenwerte in einem Koordinatensystem mit der 1-Spezifität auf der x-Achse und der Sensitivität auf der y-Achse ergibt sich eine Kurve. Je größer die Fläche unter der Kurve (AUC) ist (maximal 1), desto größer sind die Spezifität und die Sensitivität. Ein diagnostischer Test mit einer AUC von 0,5 entspricht dem Werfen einer Münze, also einem Test mit gleichen Wahrscheinlichkeiten. In der Tabelle 9 sind die Ergebnisse (AUC und 95% CI) für die untersuchten Parameter aufgeführt und in Abbildung 4 die entsprechenden Kurven für Noradrenalin und MAD dargestellt.

Keiner der untersuchten Parameter konnte mit angemessener Sensitivität und Spezifität starke postoperative Schmerzen (NRS 6-10) detektieren. Die Parameter Noradrenalin und MAD, welche signifikante Unterschiede zwischen den Extremen der NRS zeigten, waren somit als diagnostischer Test nicht geeignet.

Tabelle 9: AUC-Werte der Receiver Operating Characteristics (ROC) für alle untersuchten Parameter der Herz-Frequenz-Variabilität (LF: low frequency, HF: high frequency, UsEn: ultra short entropy), für die Herzfrequenz (HR), den mittleren arteriellen Blutdruck (MAD), die Atemfrequenz (AF) und die Katecholamin- Plasmaspiegel.

Parameter	AUC	95%- Konfidenz- Intervall
LF	0.506	0.410-0.602
HF	0.520	0.426-0.614
LF/HF	0.463	0.369-0.557
UsEn	0.498	0.404-0.592
HR	0.494	0.401-0.586
MAD	0.607	0.513-0.700
AF	0.546	0.452-0.641
Adrenalin	0.579	0.489-0.669
Noradrenalin	0.604	0.510-0.698

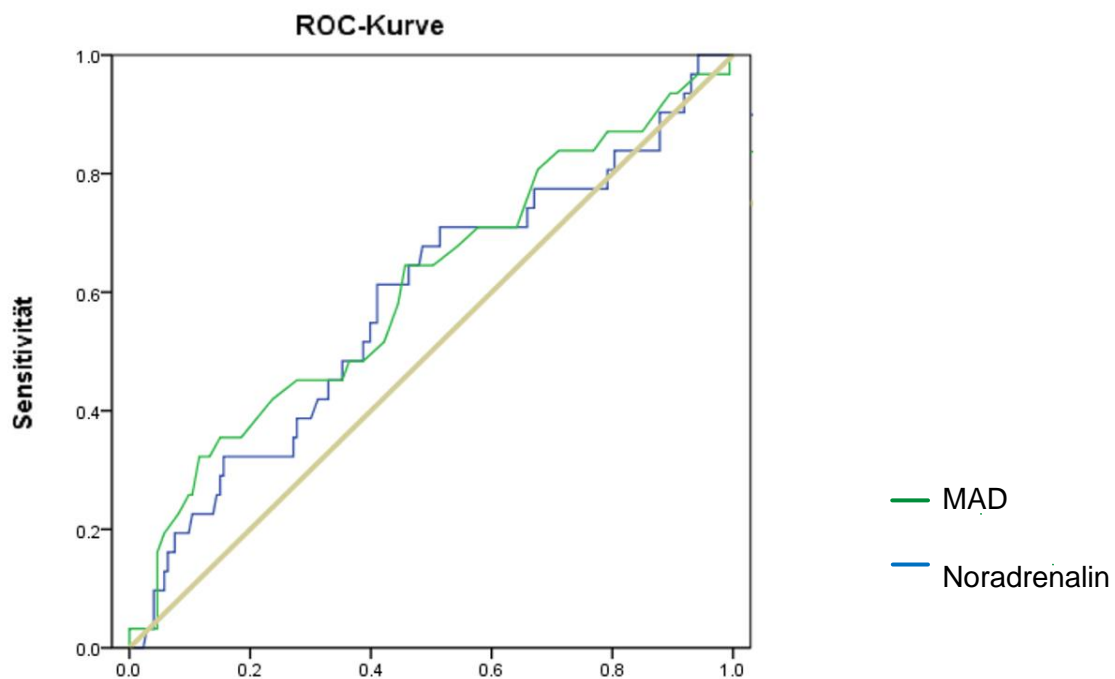


Abbildung 4: Receiver Operating Characteristic

4. Diskussion

4.1 Schmerzbedingte Stressantwort

Ziel der Studie war es, den Einfluss akuter postoperativer Schmerzen auf objektive Parameter einer schmerzinduzierten sympathischen Stressantwort zu untersuchen. Die Ergebnisse zeigten keine Korrelationen zwischen hämodynamischen, neuroendokrinen und autonomen Parametern der sympathischen Stressantwort zu einzelnen Schmerzintensitäten, gemessen anhand der NRS. Für Noradrenalin und den MAD fanden sich geringe, aber signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Schmerzkategorien (extreme Schmerzen versus keine bis leichte Schmerzen) und geringe Unterschiede für Noradrenalin bezogen auf die Extreme der NRS. Als diagnostischer Test zur Detektion starker Schmerzen (NRS 6-10) eigneten sich diese Parameter jedoch nicht und sind somit nicht von klinischem Belang.

Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu der intuitiven und in mehreren Reviews und medizinischen Lehrbüchern vertretenen Annahme (Chapman, Tuckett, & Song, 2008; Holte & Kehlet, 2002), dass akuter postoperativer Schmerz zu einer signifikanten sympathischen Stressreaktion führt.

Schmerzen werden für eine Vielzahl von Komplikationen nach operativen Eingriffen mitverantwortlich gemacht, beispielsweise für die Chronifizierung von Schmerzen (Kehlet et al., 2006), sowie für vaskuläre, pulmonale und kardiale Komplikationen wie Lungenarterienembolien, tiefe Beinvenenthrombosen, Atelektasen, Pneumonien und Myokardinfarkte (Apfelbaum et al., 2003; Grass, 2000). Als ursächlich für diese Komplikationen wird von einer durch Nozizeption ausgelösten direkten und linearen Aktivierung des autonomen Nervensystems ausgegangen (Holte & Kehlet, 2002). Folglich könnte angenommen werden, dass eine postoperative Schmerztherapie eine Abnahme der postoperativen Komplikationen und Mortalität bewirken könnte. Postoperativ eingesetzte Therapeutika wie Opiode und NSAIDs führten jedoch zu keiner oder nur einer schwachen Reduktion der Stressantwort (Kehlet & Dahl, 2003).

Tatsächlich konnte in keiner Studie mit ausreichenden Anzahl eingeschlossener Patienten oder Metaanalyse statistisch belegt werden, dass akute Schmerzen zu einer direkten messbaren Aktivierung des autonomen Nervensystems führen (Park, Thompson, & Lee, 2001; Rigg et al., 2002). Dies ist eine Tatsache, die sich zumindest teilweise durch die Ergebnisse dieser Studie erklären lässt. Auch die erfolglosen Versuche, die Schmerzintensität mit Hilfe eines Skinconductance Monitorings oder Surgical Pleth Indexes vorherzusagen, stehen im Einklang mit diesen Studienergebnissen.

4.2 Chirurgisch bedingte Stressantwort

Die Diskrepanz zwischen den Ergebnissen dieser Studie und der allgemein vertretenden Meinung erscheint nur auf den ersten Blick so gravierend und relativiert sich in Anbetracht der Tatsache, dass alle Studien den Begriff „chirurgische Stressantwort“ verwenden (Kehlet & Dahl, 2003). Dieser Begriff differenziert nicht zwischen einer Reaktion auf Schmerzen und einer Reaktion auf die Gewebeverletzung. Seit Langem wird angenommen, dass das chirurgische Outcome von mehreren Faktoren beeinflusst wird und die alleinige Behandlung von Schmerzen keinen signifikanten Einfluss auf das chirurgische Ergebnis hat (Holte & Kehlet, 2002).

Die Ergebnisse einer Studie legen nahe, dass eine thorakale perioperative epidurale Anästhesie über eine Reduktion der Sympathikusaktivierung zu einer Abnahme der postoperativen Morbidität und Mortalität führt (Unic-Stojanovic, Babic, & Jovic, 2012). Es ist anzunehmen, dass dieses auch in einer direkten Unterbindung einer durch chirurgische Gewebeverletzung hervorgerufenen Sympathikusaktivierung begründet ist.

Wie eng eine chirurgische Gewebeverletzung, die resultierende Schmerzempfindung und die Aktivierung des autonomen Nervensystems miteinander verbunden sind, wird auch durch neuroanatomische Studien bestätigt, welche enge Verknüpfungen zwischen nozizeptiven und viszerale Stimuli beschreiben (Leone et al., 2006). Nozizeptive und viszerale Afferenzen projizieren in die Lamina 1 Neurone des Hinterhorns und werden gemeinsam zum Thalamus und zum viszerosensiblen Kortex, in die Inselregion und zum orbitofrontalen Kortex verschaltet (Leone et al., 2006). Mit Hilfe von bildgebenden Verfahren wie einer Positronen-Emissions-Tomographie (PET) oder funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) konnten einige für die Schmerzverarbeitung verantwortlichen Hirnareale ermittelt werden. Viele dieser Strukturen stellen ebenso Zentren des autonomen Nervensystems dar und spielen eine wichtige Rolle bei dem Zustandekommen einer affektiven, emotionalen und kognitiven Antwort auf Schmerzen (Leone et al., 2006). Vor allem die rechts anteriore Inselregion wird für eine sympathische Aktivierung mit verantwortlich gemacht (Leone et al., 2006).

Die klinische Relevanz dieser einzelnen Systeme und ihrer Interaktionen ist, vor allem bezogen auf akute Schmerzen, noch nicht ausreichend untersucht und nur wenig verstanden.

4.3 Kardiale Reaktion auf postoperative Schmerzen

In dieser Studie konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Parametern der kardialen autonomen Kontrolle (HR, MAD, Parameter der HRV) und der Intensität

postoperativer Schmerzen gefunden werden. Mehrere klinische und tierexperimentelle Studien untersuchten mit teilweise widersprüchlichen Ergebnissen den Zusammenhang zwischen schmerzhaften Stimuli und einer Reaktion des autonomen Nervensystems.

Griffis et al. zeigten in einer Studie, dass ein Cold-Pressor-Test bei 19 gesunden Probanden zu Schmerzen mit einer sympathischen Aktivierung in Form der Steigerung des mittleren arteriellen Blutdruckes und der Herzfrequenz führt (Griffis et al., 2013). Roatta et al. (Roatta, Mohammed, & Passatore, 2011) untersuchten die sympathische Aktivierung auf akuten Stress bei Ratten. Die Messung einer hämodynamischen Reaktion erfolgte anhand von invasiver Blutdruckmessung und Blutflussveränderungen einer Gesichtsarterie vor und nach alpha-adrenerger Blockade und einseitiger Resektion des Sympathikus (Dezentralisation). Eine Schmerzinduktion durch Nadelstich, Luftstrahl, Inhalation von Formaldehyd, Schwingungen des Käfigs und Injektion von hypertoner Kochsalzlösung führte zu einem Anstieg des Blutdrucks und einer Reduktion des Blutflusses in der Gesichtsarterie. Interessanterweise blieb diese Reaktion bei einer nasopharyngealen Stimulation aus, womit die Ergebnisse widersprüchlich blieben. Dieses könnte wiederum die Theorie unterstützen, dass unterschiedliche Schmerzmodalitäten zu unterschiedlichen autonomen Reaktionen führen (Janig, 1995).

4.4 Die Parameter der HRV als Index für Sympathikusaktivierung und akuten Schmerz

In dieser Studie konnten ebenfalls keine Korrelationen zwischen der Noradrenalin- und Adrenalin Plasmakonzentration und den Parametern der HRV und insbesondere dem LF-Band nachgewiesen werden.

Die HRV, vor allem die frequenzabhängigen Parameter, sind ein verbreitetes Instrument zur Messung des autonomen Nervensystems. Ihre Verwendung wird in der Literatur jedoch kontrovers diskutiert. Vor allem das LF-Band, welches zunächst als Parameter des Sympathikus präsentiert wurde (Malliani et al., 1991), wird nach neuestem Kenntnisstand viel mehr der Modulationsfähigkeit des Sympathikotonus anhand des Baroreflexes zugeschrieben (Goldstein et al., 2011; Moak et al., 2007). Goldstein et al. zitieren mehrere aktuelle Studien, von denen einige im Folgenden aufgeführt werden und ziehen den Schluss, dass das LF-Band kein geeigneter Surrogatmarker für den Sympathikus ist (Goldstein et al., 2011). So korrelieren beispielsweise individuelle Richtwerte für die LF Power und den LF/HF-Quotienten nicht mit im Koronarsinus gemessenen Noradrenalin-Konzentrationen (Isotopenverdünnungsanalyse) (Baumert et al., 2009; Moak et al., 2007). Der LF/HF-Quotient ist ohne Bezug zur kardialen

sympathischen Innervation, gemessen anhand der Metaiodobenzylguanidine-Szintigraphie (MIGB-Szintigraphie) bei Parkinsonpatienten (Haensch, Lerch, Jorg, & Isenmann, 2009). Medikamente wie Tyramin und Yohimbin, welche zu einer gesteigerten Freisetzung von Noradrenalin aus kardialen sympathischen Nervenendigungen führen, bewirken eine Zunahme der LF-Power, auch bei Patienten mit nachgewiesener sympathischer Denervierung des Herzens (Moak et al., 2007). Bei der Messung der extrakardialen Sympathikuskonzentration im Skelettmuskel oder im Plasma findet sich keine Korrelation zu dem LF-Band (Saul et al., 1990). Laut Goldstein et al. spiegelt das LF-Band also nicht den sympathischen Tonus wider, sondern die Modulationsfähigkeit des Herzes anhand des Baroreflexes. Moak et al. gelang es durch Berechnung des Baroreflexes (Blutdruck und Herzschlagintervalle bei Valsalvamanöver) zu zeigen, dass Sympathikus stimulierende Medikamente wie Tyramin und Yohimbin bei intaktem Baroreflex zu einer Zunahme des LF-Bandes führen, bei vermindertem Baroreflex jedoch zu keiner Zunahme (Moak et al., 2007). Unterstützung findet diese Theorie durch mehrere Studien der letzten Jahre in denen Patienten mit eingeschränkter Funktion des Baroreflexes, durch beispielsweise Endarteriektomie der A. carotis (Timmers, Buskens, Wieling, Karemaker, & Lenders, 2004) oder Hirnstamminfarkt (Phillips, Jardine, Parkin, Hughes, & Ikram, 2000), sehr niedrige Werte für die LF-Power zeigten (Goldstein et al., 2011).

Die Ergebnisse dieser Studie unterstützen die Aussage der zitierten Studien, dass das LF-Band nicht die Sympathikusaktivität reflektiert.

4.5 Klinische Relevanz der Ergebnisse

Direkte klinische Relevanz erlangen die Ergebnisse dieser Studie in Hinblick auf die allgemein verbreitete Methode vieler Ärzte, die Schmerzen ihrer Patienten anhand von klinischen Parametern wie Blutdruck und Herzfrequenz zu validieren (Lechner, Bradbury et al. 1998, Solomon 2001). Die Verfasserin dieser Dissertation konnte im Aufwachraum des Royal Perth Hospitals und auch im Verlauf ihrer Tätigkeit als Ärztin beobachten, dass Veränderungen der Parameter, wie einer Abnahme der Herzfrequenz oder des Blutdrucks, als therapeutischer Erfolg in der Schmerzbehandlung gewertet wurden. Häufig war auch die Entscheidung, die Schmerztherapie beizubehalten oder zu verändern, durch die Veränderung der klinischen Parameter beeinflusst. Vor dem Hintergrund, dass bei den untersuchten Patienten postoperative Schmerzen zu keiner signifikanten messbaren sympathischen Stressantwort führten, erscheint dieses Verfahren irrational. Folglich bedeutet die Abwesenheit von Zeichen einer sympathischen Aktivierung keinesfalls die Abwesenheit von postoperativen Schmerzen.

Umgekehrt bedeutet auch die Abwesenheit von Schmerzen nicht die Abwesenheit einer Aktivierung des sympathischen Systems, beispielsweise bedingt durch eine chirurgische Gewebeverletzung.

Die Parameter Blutdruck und Herzfrequenz korrelierten zu keinem Zeitpunkt mit den NRS-Schmerzbewertungen der Patienten dieser Studie. Weitere klinische Studien von Marco et al. und Lord et al. bestätigen diese Ergebnisse. Beide untersuchten Patienten in unterschiedlichen klinischen Settings und fanden keine klinisch signifikanten Korrelationen zwischen Vitalparametern und den Schmerzbewertungen (Marco, Plewa et al. 2006, Lord and Woollard 2011). Anders als bei sedierten Patienten, ist das autonome Nervensystem bei wachen Patienten erheblich durch emotionale und persönliche Faktoren beeinflusst (Janssen, Spinhoven, & Brosschot, 2001; Tousignant-Laflamme, Rainville, & Marchand, 2005) und die autonome Antwort auf Schmerzen von den subjektiven Erfahrungen abhängig (Tousignant-Laflamme et al., 2005). Dieses deutet auf eine nicht-lineare Beziehung zwischen subjektiven Schmerzen und der objektiven physiologischen autonomen Reaktion hin, deren Anpassungen des sympathischen oder parasympathischen Systems zu nicht messbaren Veränderungen der Vitalparameter oder Katecholamin-Plasmaspiegeln führen.

In Anbetracht der Studienergebnisse und der zitierten Literatur kann geschlussfolgert werden, dass die Entwicklung eines Schmerzmonitorings mit Hilfe sympathischer Parameter, zumindest im Bereich der akuten postoperativen Schmerzen, nicht sinnvoll ist.

4.6 Limitierungen

Für die Studie bestanden einige Einschränkungen. Gemessen wurden akute postoperative Schmerzen. Obwohl gezielt Patienten mit kleinen chirurgischen und plastischen Eingriffen beschränkt auf den Unterarm (distal des Ellenbogens) und den Unterschenkel (distal des Knies) ausgewählt wurden, bestand bei allen Patienten eine chirurgisch bedingte Gewebeverletzung und somit konnte ein Einfluss auf die sympathische Aktivierung und die untersuchten Parameter nicht ausgeschlossen werden.

Die Messung einer neuroendokrinen Stressantwort im Menschen hat mehrere Einschränkungen. Die Anzahl der entnommenen Blutproben war limitiert. Es wurden bis zu fünf Blutentnahmen während einer durchschnittlichen Verweildauer der Patienten im Aufwachraum von 50 Minuten durchgeführt, was zum Schutz der Patienten und aus Rücksicht auf das Pflegepersonal im Aufwachraum die maximal vertretbare Anzahl war. Im Vergleich zu arteriellem und gemischt venösem Blut wird angenommen, dass sich im venösen Blut auch die lokale Nervenaktivität der Skelettmuskulatur widerspiegelt und die gesamte sympathische

Aktivität somit besser in arteriellem und gemischt venösem Blut gemessen werden kann (Hjemdahl, 1993). Es wird vermutet, dass subtile Veränderungen der Katecholamin-Plasmaspiegel im venösen Blut unbemerkt bleiben (Hjemdahl, 1993). Die Relevanz und das Ausmaß solcher vermuteten Unterschiede zwischen venösen und arteriellen Plasmaspiegeln sind noch nicht ausreichend untersucht.

Intravenöse Anästhetika, Analgetika und volatile Anästhetika, welche postoperativ noch wirksam waren, konnten die gemessenen Parameter beeinflussen. Da über die gesamte Dauer des Aufenthalts keine signifikante Korrelation zwischen den Schmerzbewertungen und den gemessenen Parametern gefunden wurde und dieses sich auch nicht nach der Abnahme möglicher verbliebener Konzentrationen von Analgetika und Anästhetika änderte, kann angenommen werden, dass dieser Einfluss nicht von großer Bedeutung war.

Die Patienten waren im Aufwachraum einer Vielzahl von Reizen ausgesetzt, welche möglichen Einfluss auf den Erregungszustand des Patienten und somit auch auf die Sympathikusaktivierung hatten. Viele Patienten empfanden Angst, Unruhe oder waren sehr schläfrig und wurden im Verlauf des Aufenthaltes wacher. Einige Patienten litten unter starker Übelkeit, welche möglicherweise die Schmerzbeurteilungen beeinflusste. Das postoperative Setting hat aufgrund dieser Störfaktoren jedoch auch den Vorteil, dass genau in diesem Kontext ein Monitoring für eine objektive Schmerzquantifizierung zum Einsatz käme. Ziel der Studie war es die Antwort auf akute Schmerzen in einer klinischen Umgebung zu untersuchen.

4.7 Schlussfolgerungen

Aus den Ergebnissen dieser Studie lassen sich mehrere Schlussfolgerungen ziehen.

1. Ein Zusammenhang zwischen hämodynamischen, neuroendokrinen, kardialen Parametern einer sympathischen Stressantwort und postoperativen Schmerzen, gemessen anhand der NRS, bestand nicht oder war von keiner klinischen Relevanz. Folglich kann die allgemein akzeptierte Meinung, dass Schmerzen zu einer sympathischen Aktivierung führen, in Frage gestellt werden.
2. Die Entwicklung eines Schmerzmonitorings, basierend auf der Messung einer sympathischen Stressreaktion ist somit nicht sinnvoll. Eine Validierung von postoperativen Schmerzen anhand dieser Parameter, welche im klinischen Alltag häufig angewendet wird, ist ebenso irrational.

3. Es ist hervorzuheben, dass die Abwesenheit von Zeichen einer sympathischen Aktivierung keinesfalls die Abwesenheit postoperativer Schmerzen bedeutet. Umgekehrt bedeutet auch die Abwesenheit von Schmerzen nicht die Abwesenheit einer sympathischen Aktivierung.

4. Das Fehlen einer Stressantwort auf akute postoperative Schmerzen in dieser Studie verdeutlicht die Notwendigkeit eines mehrschichtigen, multimodalen Therapiekonzeptes zur Verbesserung des postoperativen Outcome. Da postoperative Schmerzen keinen Einfluss auf eine postoperative Stressantwort zeigten, kann eine alleinige Schmerztherapie zu keiner Beeinflussung einer solchen postoperativen Stressantwort führen und somit nicht zu einer Verminderung stressinduzierter Langzeitfolgen und einer dadurch bedingten Verbesserung des Outcome beitragen. In diesem Zusammenhang gewinnt eine frühe Mobilisierung und Physiotherapie, aber vor allem ein minimal invasiv chirurgisches Verfahren zur Verminderung einer durch die Gewebeverletzung bedingten Aktivierung des akuten Nervensystems an Bedeutung. Unabhängig davon bleibt die Therapie postoperativer Schmerzen als solche von äußerster Relevanz.

5. Publikation

Die Ergebnisse dieser Studie wurden im Jahr 2012 unter dem Titel: "Effects of acute postoperative pain on catecholamine plasma levels, hemodynamic parameters, and cardiac control" bei Pain publiziert.

Die Arbeit wurde im Jahr 2013 von der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin mit dem Carl-Ludwig-Schleich Preis ausgezeichnet.

6. Zusammenfassung

Akute postoperative Schmerzen stellen nicht nur ein äußerst unangenehmes Erlebnis für den Patienten da, sie werden auch für eine Vielzahl von negativen Langzeitfolgen verantwortlich gemacht, wie zum Beispiel von kardialen, pulmonalen und vaskulären Komplikationen (Grass, 2000).

Schmerzen sind per Definition ein subjektives Erlebnis und somit erfordert die Therapie und zunächst die Evaluation der Schmerzen die enge Mitarbeit des Patienten. Eine Quantifizierung der Schmerzen mit Hilfe von numerischen und visuellen Analogskalen kann bei einer signifikanten Anzahl von Patienten aufgrund von beispielsweise sprachlichen oder kognitiven Defiziten nicht gelingen. Deshalb ist in jüngerer Zeit wiederholt versucht worden, Schmerzen

mit Hilfe der Messung verschiedener Parameter einer sympathischen Stressantwort zu quantifizieren. Diesen Methoden ist gemeinsam, dass sie eine schmerzinduzierte sympathische Schmerzreaktion unterstellen und alle bisher keine signifikanten Ergebnisse erzielt haben (Ledowski et al., 2010).

Ziel dieser Studie war es deshalb, die allgemein akzeptierte und in Lehrbüchern und Reviews mehrfach vertretene Meinung (Chapman et al., 2008; Kehlet & Dahl, 2003), dass Schmerzen zu einer signifikanten Stressreaktion und folglich zu messbaren Veränderungen der sympathischen Parameter der endokrinen, hämodynamischen und autonomen kardialen Stressantwort führen, zu überprüfen.

In die Studie wurden 85 erwachsene Patienten mit kleinen chirurgischen und orthopädischen Eingriffen, distal von Ellenbogen und Knie, eingeschlossen. Postoperativ bewerteten die Patienten alle fünf Minuten ihre Schmerzen auf einer numerischen Ratingskala (NRS). Zeitgleich wurden die Parameter der Herzfrequenz Variabilität (HF, LF, LF/HF, UsEn), sowie der mittlere arterielle Blutdruck (MAD), die Herzfrequenz (HR) und die Atemfrequenz (AF) gemessen. Bei der Aufnahme und der Verlegung aus dem Aufwachraum, sowie bei der Veränderung der Schmerzintensität, erfolgte eine venöse Blutentnahme zur Quantifizierung der Plasma-Katecholamin Spiegel Adrenalin und Noradrenalin (Flüssig-Flüssigextraktion in Verbindung mit einer HPLC und elektrochemischen Detektion).

Keiner der gemessenen Parameter korrelierte mit den Schmerzbewertungen (NRS). Die Noradrenalin Plasmaspiegel waren bei hohen Schmerzen NRS 5-10 höher als bei niedrigen Schmerzen NRS 0-4 ($p < 0.01$). Ein ähnlicher Zusammenhang bestand für den mittleren arteriellen Blutdruck, jedoch für keinen anderen Parameter.

Ein Zusammenhang zwischen hämodynamischen, neuroendokrinen, kardialen Parametern einer sympathischen Stressantwort und postoperativen Schmerzen, gemessen anhand der NRS, bestand nicht oder war von keiner klinischen Relevanz. Folglich kann die allgemein akzeptierte Meinung, dass Schmerzen zu einer sympathischen Aktivierung führen, in Frage gestellt werden. Ein Monitoring zur Schmerzquantifizierung auf Basis dieser physiologischen Parameter erscheint daher nicht sinnvoll.

Es lässt sich schlussfolgern, dass die Abwesenheit von Zeichen einer sympathischen Aktivierung keinesfalls die Abwesenheit postoperativer Schmerzen bedeutet. Das Fehlen einer Stressantwort auf akute postoperative Schmerzen in dieser Studie verdeutlicht zudem die Notwendigkeit eines mehrschichtigen, multimodalen Therapiekonzeptes zur Verbesserung des postoperativen Outcomes.

7. Literaturverzeichnis

- Abildstrom, S. Z., Jensen, B. T., Agner, E., Torp-Pedersen, C., Nyvad, O., Wachtell, K., . . . Group, B. S. (2003). Heart rate versus heart rate variability in risk prediction after myocardial infarction. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 14(2), 168-173. doi:10.1046/j.1540-8167.2003.02367.x
- Acharya, U. R., Kannathal, N., Ng, E. Y., Min, L. C., & Suri, J. S. (2006). Computer-based classification of eye diseases. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 1, 6121-6124. doi:10.1109/IEMBS.2006.260211
- Akselrod, S., Gordon, D., Ubel, F. A., Shannon, D. C., Berger, A. C., & Cohen, R. J. (1981). Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*, 213(4504), 220-222. doi:10.1126/science.6166045
- Apfelbaum, J. L., Chen, C., Mehta, S. S., & Gan, T. J. (2003). Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg*, 97(2), 534-540, table of contents. doi:10.1213/01.ane.0000068822.10113.9e
- Barnaby, D., Ferrick, K., Kaplan, D. T., Shah, S., Bijur, P., & Gallagher, E. J. (2002). Heart rate variability in emergency department patients with sepsis. *Acad Emerg Med*, 9(7), 661-670. doi:10.1111/j.1553-2712.2002.tb02143.x
- Baron, R., & Strumpf, M. (2007). *Praktische Schmerztherapie*: Springer Medizin.
- Baumert, M., Lambert, G. W., Dawood, T., Lambert, E. A., Esler, M. D., McGrane, M., . . . Nalivaiko, E. (2009). Short-term heart rate variability and cardiac norepinephrine spillover in patients with depression and panic disorder. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 297(2), H674-679. doi:10.1152/ajpheart.00236.2009
- Bonaduce, D., Marciano, F., Petretta, M., Migaux, M. L., Morgano, G., Bianchi, V., . . . Condorelli, M. (1994). Effects of converting enzyme inhibition on heart period variability in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*, 90(1), 108-113. doi:10.1161/01.cir.90.1.108
- Briggs, M., & Closs, J. S. (1999). A descriptive study of the use of visual analogue scales and verbal rating scales for the assessment of postoperative pain in orthopedic patients. *J Pain Symptom Manage*, 18(6), 438-446. doi:10.1016/s0885-3924(99)00092-5
- Carr, D. B., & Goudas, L. C. (1999). Acute pain. *Lancet*, 353(9169), 2051-2058. doi:10.1016/S0140-6736(99)03313-9
- Chapman, C. R., Tuckett, R. P., & Song, C. W. (2008). Pain and stress in a systems perspective: reciprocal neural, endocrine, and immune interactions. *J Pain*, 9(2), 122-145. doi:10.1016/j.jpain.2007.09.006
- Chua, K. C., Chandran, V., Acharya, U. R., & Lim, C. M. (2008). Cardiac state diagnosis using higher order spectra of heart rate variability. *J Med Eng Technol*, 32(2), 145-155. doi:10.1080/03091900601050862
- Cousins, M. J., Power, I., & Smith, G. (2000). 1996 Labat lecture: pain--a persistent problem. *Reg Anesth Pain Med*, 25(1), 6-21. doi:10.1016/s1098-7339(00)80005-x

- Desborough, J. P. (2000). The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth*, 85(1), 109-117. doi:10.1093/bja/85.1.109
- Goldstein, D. S. (1981). Plasma norepinephrine as an indicator of sympathetic neural activity in clinical cardiology. *Am J Cardiol*, 48(6), 1147-1154. doi:10.1016/0002-9149(81)90333-7
- Goldstein, D. S., Benthoo, O., Park, M. Y., & Sharabi, Y. (2011). Low-frequency power of heart rate variability is not a measure of cardiac sympathetic tone but may be a measure of modulation of cardiac autonomic outflows by baroreflexes. *Exp Physiol*, 96(12), 1255-1261. doi:10.1113/expphysiol.2010.056259
- Grass, J. A. (2000). The role of epidural anesthesia and analgesia in postoperative outcome. *Anesthesiol Clin North Am*, 18(2), 407-428, viii. doi:10.1016/s0889-8537(05)70170-x
- Griffis, C. A., Crabb Breen, E., Compton, P., Goldberg, A., Witarama, T., Kotlerman, J., & Irwin, M. R. (2013). Acute painful stress and inflammatory mediator production. *Neuroimmunomodulation*, 20(3), 127-133. doi:10.1159/000346199
- Haensch, C. A., Lerch, H., Jorg, J., & Isenmann, S. (2009). Cardiac denervation occurs independent of orthostatic hypotension and impaired heart rate variability in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 15(2), 134-137. doi:10.1016/j.parkreldis.2008.04.031
- Harris, S., Morley, S., & Barton, S. B. (2003). Role loss and emotional adjustment in chronic pain. *Pain*, 105(1-2), 363-370. doi:10.1016/s0304-3959(03)00251-3
- Hjemdahl, P. (1993). Plasma catecholamines--analytical challenges and physiological limitations. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*, 7(2), 307-353. doi:10.1016/s0950-351x(05)80179-x
- Holte, K., & Kehlet, H. (2002). Effect of postoperative epidural analgesia on surgical outcome. *Minerva Anesthesiol*, 68(4), 157-161. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12024074>
- IASP, T. F. o. T., editiert von, Merksey, H., & Bogduk, N. (1994). Classification of chronic pain [Press release]
- Janig, W. (1995). The sympathetic nervous system in pain. *Eur J Anaesthesiol Suppl*, 10, 53-60. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7641645>
- Janssen, S. A., Spinhoven, P., & Brosschot, J. F. (2001). Experimentally induced anger, cardiovascular reactivity, and pain sensitivity. *J Psychosom Res*, 51(3), 479-485. doi:10.1016/s0022-3999(01)00222-7
- Katz, J., & Melzack, R. (1999). Measurement of pain. *Surg Clin North Am*, 79(2), 231-252. doi:10.1016/s0039-6109(05)70381-9
- Kehlet, H., & Dahl, J. B. (2003). Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. *Lancet*, 362(9399), 1921-1928. doi:10.1016/S0140-6736(03)14966-5
- Kehlet, H., Jensen, T. S., & Woolf, C. J. (2006). Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet*, 367(9522), 1618-1625. doi:10.1016/S0140-6736(06)68700-X
- Lechner, D. E., Bradbury, S. F., & Bradley, L. A. (1998). Detecting sincerity of effort: a summary of methods and approaches. *Phys Ther*, 78(8), 867-888. doi:10.1093/ptj/78.8.867

- Ledowski, T., Pascoe, E., Ang, B., Schmarbeck, T., Clarke, M. W., Fuller, C., & Kapoor, V. (2010). Monitoring of intra-operative nociception: skin conductance and surgical stress index versus stress hormone plasma levels. *Anaesthesia*, 65(10), 1001-1006. doi:10.1111/j.1365-2044.2010.06480.x
- Ledowski, T., Preuss, J., & Schug, S. A. (2009). The effects of neostigmine and glycopyrrolate on skin conductance as a measure of pain. *Eur J Anaesthesiol*, 26(9), 777-781. doi:10.1097/EJA.0b013e32832bb678
- Leone, M., Proietti Cecchini, A., Mea, E., Tullo, V., Curone, M., & Bussone, G. (2006). Neuroimaging and pain: a window on the autonomic nervous system. *Neurol Sci*, 27 Suppl 2, S134-137. doi:10.1007/s10072-006-0588-9
- Malliani, A., Pagani, M., Lombardi, F., & Cerutti, S. (1991). Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation*, 84(2), 482-492. doi:10.1161/01.cir.84.2.482
- Moak, J. P., Goldstein, D. S., Eldadah, B. A., Saleem, A., Holmes, C., Pechnik, S., & Sharabi, Y. (2007). Supine low-frequency power of heart rate variability reflects baroreflex function, not cardiac sympathetic innervation. *Heart Rhythm*, 4(12), 1523-1529. doi:10.1016/j.hrthm.2007.07.019
- Montano, N., Ruscone, T. G., Porta, A., Lombardi, F., Pagani, M., & Malliani, A. (1994). Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation*, 90(4), 1826-1831. doi:10.1161/01.cir.90.4.1826
- Park, W. Y., Thompson, J. S., & Lee, K. K. (2001). Effect of epidural anesthesia and analgesia on perioperative outcome: a randomized, controlled Veterans Affairs cooperative study. *Ann Surg*, 234(4), 560-569; discussion 569-571. doi:10.1097/00000658-200110000-00015
- Phillips, A. M., Jardine, D. L., Parkin, P. J., Hughes, T., & Ikram, H. (2000). Brain stem stroke causing baroreflex failure and paroxysmal hypertension. *Stroke*, 31(8), 1997-2001. doi:10.1161/01.str.31.8.1997
- Pomeranz, B., Macaulay, R. J., Caudill, M. A., Kutz, I., Adam, D., Gordon, D., . . . et al. (1985). Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol*, 248(1 Pt 2), H151-153. doi:10.1152/ajpheart.1985.248.1.H151
- Reyes del Paso, G. A., Langewitz, W., Mulder, L. J., van Roon, A., & Duschek, S. (2013). The utility of low frequency heart rate variability as an index of sympathetic cardiac tone: a review with emphasis on a reanalysis of previous studies. *Psychophysiology*, 50(5), 477-487. doi:10.1111/psyp.12027
- Rigg, J. R., Jamrozik, K., Myles, P. S., Silbert, B. S., Peyton, P. J., Parsons, R. W., . . . Group, M. A. T. S. (2002). Epidural anaesthesia and analgesia and outcome of major surgery: a randomised trial. *Lancet*, 359(9314), 1276-1282. doi:10.1016/S0140-6736(02)08266-1
- Roatta, S., Mohammed, M., & Passatore, M. (2011). Detecting activation of the sympatho-adrenal axis from haemodynamic recordings, in conscious rabbits exposed to acute stress. *Acta Physiol (Oxf)*, 201(3), 323-337. doi:10.1111/j.1748-1716.2010.02179.x

- Rosenberg, J., & Kehlet, H. (1999). Does effective postoperative pain management influence surgical morbidity? *Eur Surg Res*, 31(2), 133-137. doi:10.1159/000008631
- Saul, J. P., Rea, R. F., Eckberg, D. L., Berger, R. D., & Cohen, R. J. (1990). Heart rate and muscle sympathetic nerve variability during reflex changes of autonomic activity. *Am J Physiol*, 258(3 Pt 2), H713-721. doi:10.1152/ajpheart.1990.258.3.H713
- Seely, A. J., & Macklem, P. T. (2004). Complex systems and the technology of variability analysis. *Crit Care*, 8(6), R367-384. doi:10.1186/cc2948
- Shea, R. A., Brooks, J. A., Dayhoff, N. E., & Keck, J. (2002). Pain intensity and postoperative pulmonary complications among the elderly after abdominal surgery. *Heart Lung*, 31(6), 440-449. doi:10.1067/mhl.2002.129449
- Smedes, F., Kraak, J. C., & Poppe, H. (1982). Simple and fast solvent extraction system for selective and quantitative isolation of adrenaline, noradrenaline and dopamine from plasma and urine. *J Chromatogr*, 231(1), 25-39. doi:10.1016/s0378-4347(00)80506-x
- Solomon, P. (2001). Congruence between health professionals' and patients' pain ratings: a review of the literature. *Scand J Caring Sci*, 15(2), 174-180. doi:10.1046/j.1471-6712.2001.00027.x
- Taylor, J. A., Carr, D. L., Myers, C. W., & Eckberg, D. L. (1998). Mechanisms underlying very-low-frequency RR-interval oscillations in humans. *Circulation*, 98(6), 547-555. doi:10.1161/01.cir.98.6.547
- Timmers, H. J., Buskens, F. G., Wieling, W., Karemaker, J. M., & Lenders, J. W. (2004). Long-term effects of unilateral carotid endarterectomy on arterial baroreflex function. *Clin Auton Res*, 14(2), 72-79. doi:10.1007/s10286-004-0165-3
- Tousignant-Laflamme, Y., Rainville, P., & Marchand, S. (2005). Establishing a link between heart rate and pain in healthy subjects: a gender effect. *J Pain*, 6(6), 341-347. doi:10.1016/j.jpain.2005.01.351
- Unic-Stojanovic, D., Babic, S., & Jovic, M. (2012). Benefits, risks and complications of perioperative use of epidural anesthesia. *Med Arch*, 66(5), 340-343. doi:10.5455/medarh.2012.66.340-343
- Warfield, C. A., & Kahn, C. H. (1995). Acute pain management. Programs in U.S. hospitals and experiences and attitudes among U.S. adults. *Anesthesiology*, 83(5), 1090-1094. doi:10.1097/00000542-199511000-00023
- Woolf, C. J., & Salter, M. W. (2000). Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science*, 288(5472), 1765-1769. doi:10.1126/science.288.5472.1765
- Woolf, C. J., & Walters, E. T. (1991). Common patterns of plasticity contributing to nociceptive sensitization in mammals and Aplysia. *Trends Neurosci*, 14(2), 74-78. doi:10.1016/0166-2236(91)90024-o
- Xhyheri, B., Manfrini, O., Mazzolini, M., Pizzi, C., & Bugiardini, R. (2012). Heart rate variability today. *Prog Cardiovasc Dis*, 55(3), 321-331. doi:10.1016/j.pcad.2012.09.001
-

8. Anhang

A Abbildungsverzeichnis

B Tabellenverzeichnis

C Curriculum vitae

A Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Postoperative Schmerzen im Vergleich der Jahre 1995 und 2003	2
Abbildung 2: Studienprotokoll	7
Abbildung 3: Parameter bei der Aufnahme und der Verlegung aus dem Aufwachraum.....	19
Abbildung 4: Receiver Operating Characteristic	21

B Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gruppeneinteilung basierend auf der NRS- Schmerzbewertung	8
Tabelle 2: Parameter der Frequenzanalyse.....	11
Tabelle 3: Deskriptive Statistik.....	14
Tabelle 4: Absolute Häufigkeiten der NRS-Schmerzbewertungen insgesamt, bei der Aufnahme und bei der Verlegung	15
Tabelle 5: Relative Häufigkeiten der Schmerzbewertungen insgesamt, bei der Aufnahme und bei der Verlegung. Einteilung der NRS in vier Kategorien: Kein: NRS=0, Leicht: NRS=1-3, Moderat: NRS=4-5, Stark: NRS=6-10.....	16
Tabelle 6: Spearman Korrelationskoeffizient für die NRS-Schmerzbewertungen und die untersuchten Parameter	16
Tabelle 7: Mittelwerte (Standardfehler) [95%Konfidenzintervall] aller untersuchten Parameter zu Zeitpunkten verschiedener Schmerzintensitäten; * Signifikanter Unterschied zu (NRS 6-10); $P < 0.05$	17
Tabelle 8: Vegetative Parameter und NRS von der Aufnahme bis zu der Verlegung aus dem Aufwachraum; Veränderungen der Herzfrequenz (HR), des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAD), des Verhältnisses von low zu high frequency ratio(LF/HF), von Noradrenalin (NA) und Adrenalin (A) in Vektoren von der Ankunftszeit im Aufwachraum, bis zur Entlassung aus dem Aufwachraum für Patienten mit gleich gebliebener Schmerzintensität, berichteter Schmerzzunahme und Schmerzzunahme	20
Tabelle 9: AUC-Werte der Receiver Operating Characteristics (ROC) für alle untersuchten Parameter der Herz-Frequenz-Variabilität (LF: low frequency, HF: high frequency, UsEn: ultra short entropy), für die Herzfrequenz (HR), den mittleren arteriellen Blutdruck (MAD), die Atemfrequenz (AF) und die Katecholamin- Plasmaspiegel.	21

C Curriculum vitae

Persönliche Informationen

Name: Maren Reimer
Geburtsdatum: 4.März 1985
Geburtsort: Lübeck

Werdegang

1991-2004	Katharineum zu Lübeck, Gymnasium
07/2002- 10/2002	Auslandsaufenthalt in Sydney, Australien. Stipendium der Gesellschaft für Deutsch - Australischen/Neuseeländischen Schüleraustausch
2004	Abitur
2005	Studium der Molekularbiologie an der Universität Wien, Österreich
2005-2012	Studium der Humanmedizin, Universität Göttingen Studium der Humanmedizin, Universität Kiel
02/2010-09/2010	Forschungssemester an der University of Western Australia, Royal Perth Hospital, Australien
11/2012	Staatsexamen, Universität Kiel
2013	Carl-Ludwig-Schleich-Preis für die Publikation zur Promotionsarbeit: "Effects of acute postoperative pain on catecholamine plasma levels, hemodynamic parameters, and cardiac autonomic control"
Seit 05/2013	Ausbildung zur Fachärztin für Neurologie, UKSH, Kiel. Klinische Rotationen: 03/2016-05/2017 IMC- und Schlaganfallstation, 01/2018-09/2018 Elektrophysiologie/EEG, 01/2019-12/2019 Psychiatrie
Seit 05/2013	Wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Sektion für neurologische Schmerzforschung und Therapie, UKSH, Kiel

Veröffentlichungen

-
1. Ledowski T, Reimer M, Chavez V, Kapoor V, Wenk M. Effects of acute postoperative pain on catecholamine plasma levels, hemodynamic parameters, and cardiac autonomic control. Pain. 2012.
 2. Reimer M, Helfert SM, Baron R. Phenotyping neuropathic pain patients: implications for individual therapy and clinical trials. Curr Opin Support Palliat Care. 2014.
 3. Helfert SM, Reimer M, Hoper J, Baron R. Individualized pharmacological treatment of neuropathic pain. Clin Pharmacol Ther. 2015.
 4. Younis S, Maarbjerg S, Reimer M, Wolfram F, Olesen J, Baron R, et al. Quantitative sensory testing in classical trigeminal neuralgia-a blinded study in patients with and without concomitant persistent pain. Pain. 2016.
 5. Vollert J, Kramer M, Barroso A, Freynhagen R, Haanpaa M, Hansson P, et al. Symptom profiles in the painDETECT Questionnaire in patients with peripheral neuropathic pain stratified according to sensory loss in quantitative sensory testing. Pain. 2016.
-

6. Reimer M, Rempe T, Diedrichs C, Baron R, Gierthmuhlen J. Sensitization of the Nociceptive System in Complex Regional Pain Syndrome. PLoS One. 2016.
7. Hulleman P, Nerdal A, Binder A, Helfert S, Reimer M, Baron R. Cold-evoked potentials - Ready for clinical use? Eur J Pain. 2016.
8. Reimer M, Hulleman P, Hukauf M, Keller T, Binder A, Gierthmuhlen J, et al. Prediction of response to tapentadol in chronic low back pain. Eur J Pain. 2017.
9. Baron R, Maier C, Attal N, Binder A, Bouhassira D, Cruccu G, et al. Peripheral neuropathic pain: a mechanism-related organizing principle based on sensory profiles. Pain. 2017.
10. Gierthmuhlen J, Greinacher J, Hoper J, Oberlojer V, Lankes M, Traulsen F, et al. Sensory symptoms in low back pain-how do they matter? Curr Med Res Opin. 2018.
11. Helfert S, Reimer M, Barnscheid L, Hulleman P, Rengelshausen J, Keller T, et al. Impact of suggestion on the human experimental model of cold hyperalgesia after topical application of high-concentration menthol [40%]. Eur J Pain. 2018.
12. Forstenpointner J, Moeller P, Sendel M, Reimer M, Hulleman P, Baron R. Stratification of patients with unclassified pain in the FabryScan database. J Pain Res. 2019.

Vorträge

„Einfluss akuten postoperativen Schmerzes auf Katecholamin- Plasmaspiegel, hämodynamische Parameter und autonome kardiale Kontrolle“ Wissenschaftlicher Vortragswettbewerb, **DAC 2011**, Hamburg

“Somatosensory symptoms of Trigeminal neuralgia with and without concomitant pain”, **DGN 2014**, Dresden

“Bedside sensory testing in patients with back pain” Workshop, **EFIC 2015**, Wien

„Update Schlaf&Schmerz“, Workshop, **DGSS 2015**, Hamburg

“New phenotyping strategies in trigeminal neuralgia to improve treatment” Trigeminal Neuralgia – Joint IHS-IASP session, **IHS 2017**, Vancouver

“Update Trigeminalneuralgie”, **Norddeutscher Schmerztag 2017**, Hamburg
